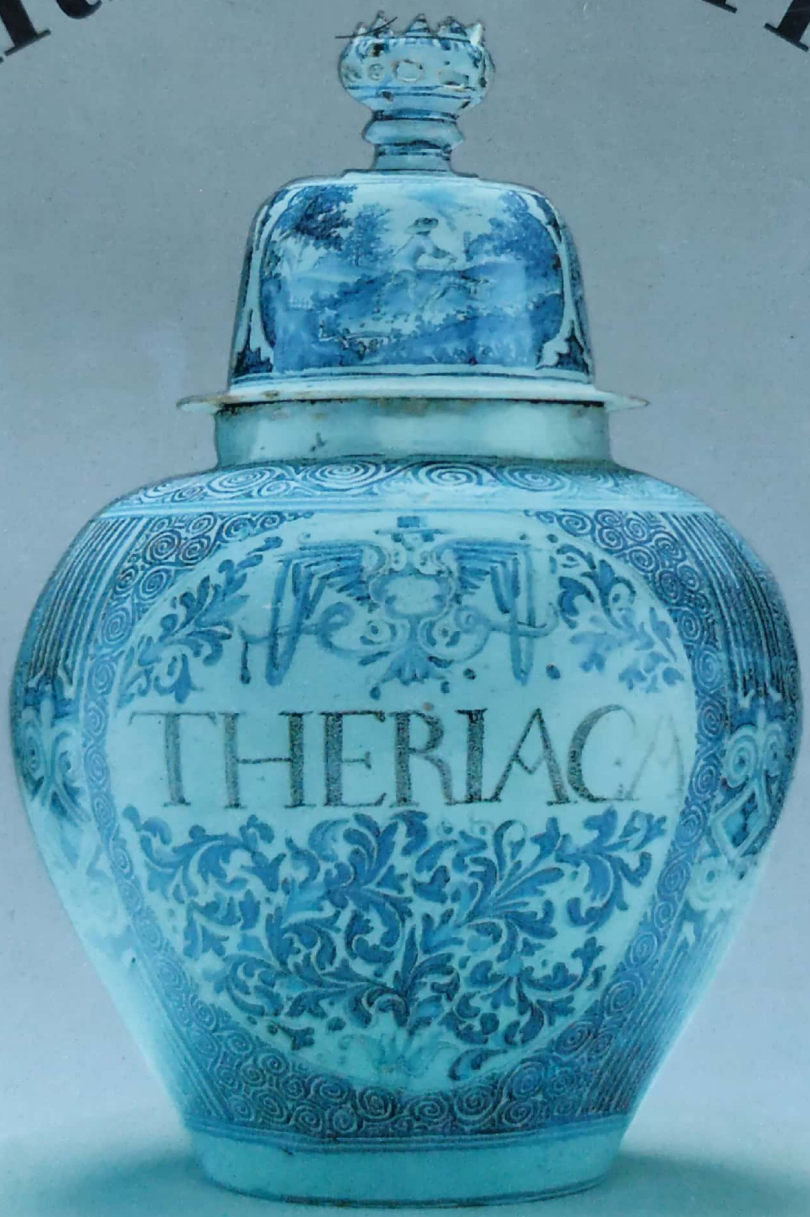
Ioana Matei

Gh. Mermeze

PROPEDEUTICĂ FARMACEUTICĂ



Editura Imprimeriei de Vest · Oradea

Scanned with OKEN Scanner

dr. farm. IOANA MATEI
şef lucrări U.M.F. Iaşi

dr. farm. GHEORGHE MERMEZE
şef lucrări Universitatea Oradea

PROPEDEUTICĂ FARMACEUTICĂ

Editura Imprimeriei de Vest, R.A., Oradea

Scanned with OKEN Scanner

Copyright © 1997 by: Ioana MATEI & Gh. MERMEZE

ISBN: 973-9329-08-X

Tiparul executat sub comanda nr. 11/1998,
la Imprimeria de Vest R.A., Oradea,
str. Mareşal Ion Antonescu nr. 105.
România

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT INAINTE

Au colaborat la constituirea acestui volum două cadre didactice din colțuri opuse ale țării: dr. farm. Ioana Matei, șef de lucrări la U.M.F. Iași și dr. farm. Gheorghe Mermeze, șef de lucrări la Universitatea din Oradea - ambii ajunși la vârsta și vechimea în profesie care le conferă dreptul de a împărtăși din experiența lor, celor mai tineri.

Pe amândoi autorii îi cunosc și apreciez de multă vreme. Doamna dr. farm. Ioana Matei mi-a fost studentă - o studentă eminentă - acum recunoscută ca un excelent cadru didactic în domeniul tehnicii farmaceutice. Dr. farm. Gheorghe Mermeze este un distins practician, dublat de un cunoscător avizat al legislației și managementului farmaceutic.

Parcurgând această carte am remarcat dintru început că, dintre cele două titluri posibile: *Introducere în cunoașterea medicamentului* și *Propedeutică farmaceutică*, autorii s-au oprit asupra celui din urmă, pentru că acesta denumește cursul predat în primul semestru al anului întâi de farmacie. Semnificația termenului „propedeutică" este, după cum se știe, învățământ introductiv (gr. *pro* = înainte, *paideutike* = învățământ).

Am apreciat de asemenea faptul că autorii au rezistat tentației de a elabora un volum mai amplu și au considerat necesar să redea succint, studenților începători, numai noțiunile elementare din **arta și știința farmaciei**. In modul acesta autorii nu au pătruns în „domeniul" altor discipline de bază cu care studenții se vor întâlni, treptat, în anii superiori.

Am apreciat în plus strădania autorilor de a spune mult în puține cuvinte și de a îmbogăți materialul cu tabele și figuri expresive, marea majoritate fiind originale.

Cartea *Propedeutică farmaceutică* confirmă o dată în plus valoarea proverbului chinezesc: „Și cel mai lung drum începe cu un pas".

Studenții sunt introduși cu acest mic pas într-o pregătire profesională care va trebui să o continue întreaga viață.

Prof. dr. doc. **Marțian Cotrău**

Facultatea de Farmacie Iași

Scanned with OKEN Scanner

JURĂMÂNTUL LUI HIPOCRATE

(FRAGMENT)

Jur pe Apollo medicul, pe Asclepios, pe Hygeea și Panaceea, pe toți zeii și zeițele, luându-i ca martori, că voi îndeplini, pe cât mă vor ajuta puterea și priceperea, jurământul și legămintele luate.

Voi cinsti pe dascălii mei ca pe proprii mei părinți.

Voi îndruma îngrijirea bolnavilor spre folosul lor, după puterile și mintea mea, și mă voi feri să le fac vreun rău sau vreo nedreptate.

Nu voi încredința nimănui otrăvuri dacă îmi vor fi cerute și nici nu voi îndemna la așa ceva; tot astfel, nu voi încredința nici unei femei leacuri care să o ajute să lepede.

Dacă voi rămâne credincios întru totul acestui jurământ, fără să-l calc, să-mi fie dat să mă bucur pe deplin de viață și de meseria mea, pururi cinstit de oameni; iar dacă îl voi nesocoti și voi deveni sperjur, să mi se întâmple dimpotrivă.

Scanned with OKEN Scanner

Momente din istoria farmaciei

Trecutul farmaciei, începuturile a tot ce se cunoaşte astăzi în acest domeniu, constituie preţioase şi instructive criterii de apreciere a prezentului.

Istoria farmaciei se referă la un complex de activităţi şi de factori, reprezentaţi de:

- istoria doctrinelor medicale, a ştiinţelor naturale şi fizico-chimice;
- istoria artei farmaceutice propriu-zise, cuprinzând şi studiul instrumentelor utilizate, de la cele identificate de cercetările arheologice până la cele din epoca modernă;
- istoria farmacistului, considerat ca preparator şi distribuitor de medicamente, ca analist şi consilier de sănătate atât în raporturile sale cu publicul "consumator" cât şi în cadrul tuturor profesiilor înrudite.

Scanned with OKEN Scanner

Un timp îndelungat, farmacia şi medicina nu au fost diferenţiate; este vorba de o lungă perioadă a cumulării celor două profesii şi ipostaze: medical şi farmaceutic, medic şi farmacist. Separarea celei de a doua profesii s-a produs către sfârşitul secolului al 19-lea. Medicul, suprasolicitat de activitatea medicală, dar şi datorită înmulţirii şi perfecţionării medicamentelor, a trebuit să reţină în atribuţiile sale doar stabilirea diagnosticului, urmată de prescrierea şi supravegherea tratamentului.

Farmacistului i-a revenit tot ce era legat de prepararea şi eliberarea medicamentului.

De la utilizarea empirică a unor droguri şi până la sistemele optimizate de transport şi de cedare a substanţelor medicamentoase de astăzi a fost parcursă o cale apreciabilă pe care încearcă s-o prezinte succint fig.1.

Dezvoltarea ştiinţelor farmaceutice a determinat o evoluţie considerabilă a tehnologiei formelor farmaceutice. Saltul calitativ care a dus la utilizarea mai eficientă a medicamentului este rezultatul unor modificări de esenţă ce au survenit în prepararea lui: de la ştiinţă şi arta formulării, la optimizarea pe baze ştiinţifice a formulării.

Acest salt a fost marcat de aplicarea principiilor fizico-chimice în tehnologia formelor farmaceutice clasice şi a continuat cu impactul acesteia cu biofarmacia, farmacocinetica, cu biologia moleculară şi imunologia, domenii de manifestare şi de permanentă verificare a interdisciplinarităţii.

Medicamentele moderne sunt rezultatul unor cercetări complexe, realizându-se astăzi, preponderent, pe cale industrială. In prepararea industrială a medicamentelor, farmacistul şi-a păstrat rolul primordial în formulare şi preparare, participând diferenţiat şi la celelalte etape de realizare şi testare a medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacia ca unitate sanitară

Farmacia este instituția sanitară care are ca obiect de activitate prepararea, conservarea, eliberarea medicamentelor și a altor produse farmaceutice de uz uman, produse igieno-cosmetice și tehnico-medicale.

După specificul activității farmaciile sunt:

- farmacii publice (circuit deschis) urbane sau rurale care asigură asistența cu medicamente în ambulatoriu;
- farmacii de circuit închis care asigură asistența cu medicamente a bolnavilor internați în instituțiile sanitare (spitale, sanatorii) din cadrul Ministerului Sănătății, și altor ministere cu rețea sanitară proprie, sau ale altor instituții sau asociații.

Scanned with OKEN Scanner

Obiectivele principale ale activității farmaceutice

- Prepararea, păstrarea și eliberarea medicamentelor de orice natură și sub orice formă, în conformitate cu prevederile Farmacopeei Române în vigoare precum și cu standardele internaționale.
- Eliberarea medicamentelor, a celorlalte produse farmaceutice, tehnico-medicale, igienico-sanitare, parafarmaceutice autorizate și/sau înregistrate de Ministerul Sănătății, conform cu dispozițiile în vigoare.
- Asigurarea informării corespunzătoare și sfătuirea pacientului.
- Urmărirea efectelor medicamentului în timpul tratamentului.

Localul farmaciei

- Farmacia trebuie să aibă un aspect exterior profesional și caracteristic; trebuie să fie ușor vizibilă și identificabilă.
- Un obiectiv major îl constituie accesibilitatea pentru toți pacienții potențiali, inclusiv bătrânii sau cei cu cărucioare de copii.
- Farmacia trebuie să asigure condiții suficiente de securitate atât în ceea ce privește personalul cât și medicamentele, mai ales în timpul serviciului de noapte.
- Atmosfera trebuie să fie profesională și calmă creând cadrul optim de comunicare cu pacientul.
- Spațiul farmaciei trebuie să dispună de suprafețe necesare unor activități specifice. Compartimentarea lui trebuie să asigure fluența activității pentru creșterea randamentului.

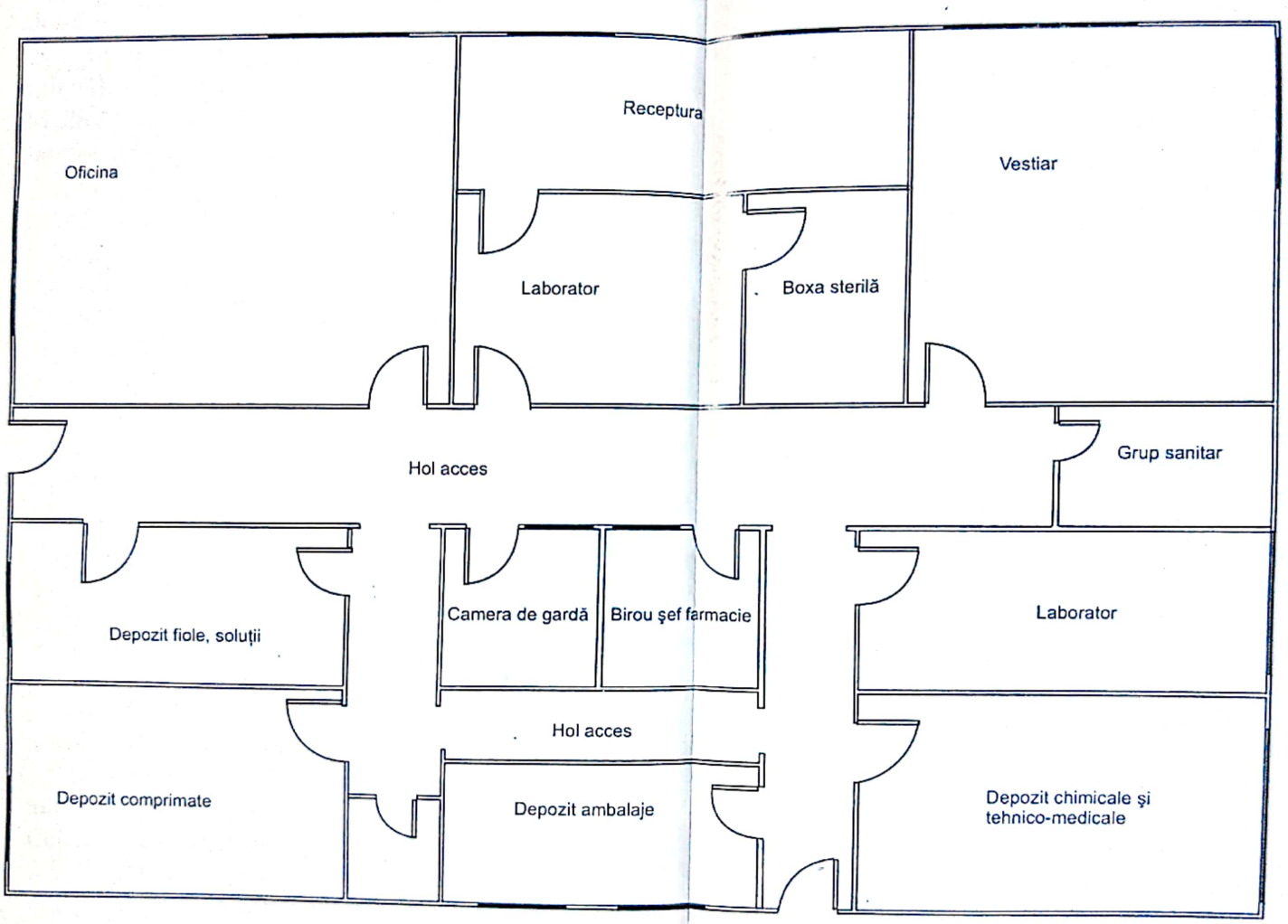
Interiorul farmaciei este organizat corespunzător operațiilor care se efectuează și diferă după felul farmaciei (circuit deschis sau închis). Astfel, o farmacie de circuit deschis în mediu urban va fi constituită din:

Oficina accesibilă publicului este sediul contactului dintre farmacist și pacient, spațiul normal de primire a pacienților și de eliberare a medicamentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Planul arhitectural al unei farmacii de circuit deschis



Pacientul are dreptul de a comunica confidențial în farmacie. În acest scop se va crea un spațiu special, separat de restul oficinei, care să permită desfășurarea discuțiilor confidențiale între pacient și farmacist.

În oficină, produsele parafarmaceutice (dietetice, cosmetice, de igienă) sunt expuse în locuri ușor observabile de către pacienți. Medicamentele însă, sunt plasate în locuri rezervate la care au acces numai farmaciștii și colaboratorii lor.

Receptura este camera de preparare a medicamentelor magistrale, dotată cu mobilier și ustensilele necesare desfășurării acestei activități. Intr-un loc special al acestei încăperi se organizează o masă de analiză.

Laboratorul este utilat pentru prepararea unor cantități mari de forme farmaceutice (elaborări) care vor fi divizate și condiționate în ambalaje corespunzătoare.

Compartimentul pentru preparate sterile într-o farmacie de circuit deschis, este de obicei o boxă în care se prepară forme oftalmice dar și alte preparate care se aplică pe plăgi, arsuri sau pielea sugarilor.

Incăperea de preparare a apei distilate trebuie să aibă o suprafață de cel puțin 2×2m.

Depozitul este locul de păstrare a medicamentelor, substanțelor farmaceutice și produselor parafarmaceutice aflate în stoc.

Depozitarea medicamentelor se face pe grupe terapeutice, forme farmaceutice, caracteristici fizico-chimice și în ordinea seriilor de fabricație. Cele cu dată limită de valabilitate vor fi depozitate separat.

Spații de depozitare separate se organizează pentru produsele inflamabile și pentru substanțele medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentul

Noțiuni generale

Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) definește medicamentul astfel: *"orice substanță sau produs utilizat sau destinat a fi utilizat în vederea modificării sau explorării unui sistem fiziologic sau unei stări patologice, în interesul subiectului căruia îi este administrat"*.

Noțiunea de medicament are o sferă largă, ea cuprinzând:

Substanța medicamentoasă, substanță cu structură chimică definită de origine naturală (vegetală, minerală, animală) sau semisinteză și sinteză și o anumită acțiune farmacodinamică. Substanțele medicamentoase trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute de farmacopee, norme interne de fabricație sau standarde.

Produsul vegetal (produsul fitofarmaceutic), parte dintr-o plantă medicinală care conține una sau mai multe substanțe responsabile de efectul farmacodinamic, numite **principii active.**

Preparatul farmaceutic (forma farmaceutică), conține una sau mai multe substanțe medicamentoase și substanțe auxiliare prelucrate printr-o operație farmaceutică. Prelucrarea se efectuează în farmacie (medicament magistral) sau în industrie (medicament industrial).

Denumirea medicamentelor cuprinde: denumirea chimică, denumirea comună internațională, denumirea oficinală și denumirea comercială.

Denumirea chimică (nomenclatura chimică sistematică) redă structura chimică a substanței medicamentoase indicând componentele structurale și pozițiile lor relative. Se utilizează în formulări magistrale sau industriale numai pentru substanțele cu structură simplă, în general de natură anorganică (ex. clorura de potasiu).

Denumirea chimică a substanțelor organice este mai complicată și practic nu se utilizează în formulări. De exemplu clorhidrat de N-(2-amino-3,5-dibromobenzil-n-ciclohexiletilenamină) este denumirea chimică a clorhidratului de bromhexin.

Denumirea comună internațională (denominatio communis internationalis, prescurtat D.C.I.) este recomandată de O.M.S. și are drept scop internaționalizarea numelor substanțelor medicamentoase. Este scurtă (adesea un singur cuvânt) și exprimă, cel puțin parțial, structura chimică sau grupul din care face parte substanța respectivă. Se dă în limba latină și este utilizată cu precădere în literatura științifică (ex. Bromhexini hydrochloridum).

Denumirea oficinală este prevăzută în farmacopee pentru substanțe farmaceutice, preparate farmaceutice și produse vegetale.

Pentru *substanțele organice* farmacologic active este folosită în general D.C.I. prevăzută în listele cu denumiri pentru substanțele farmaceutice elaborate de O.M.S.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru *substanțele anorganice*, la denumirea latină este prevăzut întâi cationul, apoi anionul (ex. Kalii iodidum).

Pentru *produsele vegetale*, la denumirea latină numele plantei precede partea din plantă folosită (ex. Belladonna folium).

La soluțiile apoase și la tincturile alcoolice nu se specifică solventul (de ex. Solutio Formaldehydi, Tinctura Belladonnae); la soluțiile sau la tincturile preparate cu alți solvenți, aceștia sunt specificați (de ex. Solutio iodi spirituosa).

Denumirea comercială sau înregistrată se notează cu indicativul ®(registered). Ea se referă la medicamentul în forma lui finală care cuprinde substanța sau substanțele active și substanțele auxiliare prezentate într-o formă farmaceutică. Denumirea comercială este stabilită de firma sau fabrica producătoare și nu trebuie să coincidă cu numele dat de alte fabrici fiind considerată o garanție a calității medicamentului.

Uneori denumirea comercială sugerează compoziția sau efectul medicamentului (ex."Brofimen" pentru soluția de clorhidrat de bromhexin), alteori este pur fantezistă. Denumirile comerciale sunt utilizate curent în prescripțiile medicale.

Tipuri de medicamente după modul de formulare

După modul de formulare, medicamentele sunt: *industriale, oficinale* și *magistrale.*

Medicamente industriale (specialități farmaceutice)

Sunt medicamente care se prepară în industrie, sunt condiționate și ambalate specific și au o anumită denumire.

Un medicament ajunge să fie preparat la scară industrială și apoi eliberat la nivelul farmaciilor numai dacă deține "Licența de fabricație" (autorizația de fabricație) și "Certificatul de Înregistrare".

Scanned with OKEN Scanner

Licența de fabricație este actul prin care Ministerul Sănătății, potrivit concluziilor Comisiei medicamentului, acordă dreptul unei persoane juridice (unitate de producție de medicamente de uz uman) de a-l fabrica în țară.

Regulile privind autorizarea, înregistrarea și supravegherea medicamentelor în țara noastră, sunt cuprinse în Ordinul Ministerului Sănătății nr.149 din 1991.

Fabricarea unui medicament cuprinde operații de producție (recunoașterea materiilor prime, realizarea preparatului, divizarea în recipiente, condiționarea, etichetarea) și se realizează în loturi sau șarje.

Prin **lot** se înțelege o cantitate de materie primă presupusă a fi unitară din care se obțin una sau mai multe serii de produse.

Prin **serie** se înțelege totalitatea unităților de produs care au fost obținute în condiții identice într-un singur ciclu de operații.

Unitățile de produs care constituie seria se introduc în recipiente (flacoane, cutii, tuburi, pungi, folii). Recipientele pot fi introduse în ambalaje (cutii, pungi, saci). La preparare trebuie respectate regulile de bună fabricație. Condiționarea și ambalarea medicamentelor industriale este identică pentru toate unitățile aceluiași produs livrate farmaciilor. Se consideră că ambalajul medicamentelor are două funcții principale: una de protecție (fizică, chimică, microbiologică, mecanică) și una necesară promovării produsului.

Promovarea, în cazul medicamentelor, se referă la o prezentare atractivă, la identificarea și ușurarea utilizării.

Pe ambalajul medicamentelor trebuie să figureze următoarele elemente:

- Denumirea comună internațională plasată după denumirea comercială, când medicamentul conține un singur principiu activ.
- Forma farmaceutică și conținutul în greutate, volum sau unități de administrare.
- Compoziția calitativă și cantitativă pe unitate de administare sau, în funcție de formă farmaceutică, pe volum sau greutate, utilizând denumirea comună internațională.
- Lista excipienților care influențează biodisponibilitatea preparatului.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul preparatelor injectabile şi a celor care se aplică topic, trebuie menţionaţi toţi excipienţii.

- Modul de administrare şi dacă este necesar calea de administrare.
- Menţiunea "A nu se lasă la îndemâna copiilor", dacă este necesar.
- Numărul lotului de fabricaţie.
- Data expirării.
- Precauţii speciale de păstrare.
- Modul de îndepărtare a medicamentului rămas neconsumat sau a produşilor săi de degradare.
- Numele şi adresa întreprinderii sau fabricantului care a realizat medicamentul.
- Menţiunea "Medicament autorizat nr." şi urmează numărul autorizaţiei de fabricaţie.
- Indicaţiile terapeutice, pentru medicamentele care se eliberează la cerere, fără reţetă.
- Preţul limită de vânzare la public.
- Condiţiile de rambursare prin organismele de asigurare socială.
- Dacă aceeaşi substanţă medicamentoasă este prelucrată în mai multe forme farmaceutice sau în aceeaşi formă farmaceutică dar în concentraţii diferite, trebuie să apară menţiunea "sugari", "copii" sau "adulţi" alături de denumirea comercială.
- Pe ambalaj poate fi imprimat semnul dinstinctiv al fabricii, semne sau pictograme explicative.

Pe *recipiente* sau alte *materiale de condiţionare primară* nu este posibilă inscripţionarea tuturor indicaţiilor de mai sus. Astfel, pentru forma de blister menţiunile sunt următoarele:

- Denumirea medicamentului;
- Numele fabricii;
- Numărul lotului de fabricaţie;
- Data expirării.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru *fiole* şi alte *recipiente mici*:
- Denumirea medicamentului;
- Modul de administrare;
- Data expirării;
- Numărul lotului de fabricaţie;
- Conţinutul în greutate, volum sau unităţi.

Preparatele industriale trebuie să corespundă exigenţelor impuse de farmacopee, norme interne sau condiţiilor de calitate precizate în fişa tehnică a producătorului. Ele sunt stabile putând fi păstrate şi folosite mai mult timp după fabricaţie.

Medicamente oficinale

Medicamentele oficinale sunt cele înscrise în farmacopee şi aparţin la două categorii:

Preparatele oficinale sunt medicamente preparate în farmacie după indicaţiile farmacopeei şi destinate a fi eliberate pacienţilor ca atare sau asociate cu alte substanţe în preparate magistrale.

Formula, modul de preparare şi condiţiile de calitate ale preparatelor oficinale sunt prevăzute de farmacopee în monografiile individuale şi trebuie respectate întocmai.

Sunt alcătuite din una sau mai multe componente având o singură denumire oficinală.

Preparatele oficinale provin de obicei din preparate magistrale mult prescrise a căror utilitate a fost verificată în timp. Au fost oficializate de farmacopee cu scopul de a se uniformiza modul de preparare şi condiţiile cărora trebuie să le corespundă.

Preparatele oficinale se găsesc gata preparate în farmacie cu unele excepţii care se referă la medicamentele cu durată scurtă de conservare.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate oficinale divizate sunt toate medicamentele simple şi preparatele stabile descrise de farmacopee şi preparate în industrie. Divizarea acestor medicamente se realizează în industrie sau în farmacii.

In general în monografiile individuale ale preparatelor farmaceutice din această categorie nu sunt înscrise prevederi referitoare la formula sau modul de preparare. Ele sunt definite numai în privinţa substanţei active. Sunt admise unele modificari în formula de preparare, în privinţa substanţelor auxiliare sau a modului de preparare folosit, cu condiţia ca produsul obţinut să corespundă prevederilor din monografia respectivă.

Medicamente magistrale

Medicamentele magistrale sunt medicamentele preparate *ex tempore* în farmacie conform unei prescripţii medicale şi destinat unui anumit bolnav.

Formula este stabilită de medic sub formă de reţetă în raport cu forma clinică de boală, starea generală a bolnavului, toleranţă, boli asociate etc. Substanţele medicamentoase selecţionate de medic sunt de obicei foarte bine cunoscute din toate punctele de vedere. Cantităţile (dozele) în care sunt prescrise aceste substanţe, sunt adaptate bolnavului, realizându-se astfel individualizarea tratamentului. Formula de preparare este deci originală şi ea trebuie să figureze detaliat în reţetă.

Farmacistul este cel care prepară medicamentul magistral pe baza datelor înscrise în farmacopee şi conform regulilor de bună practică farmaceutică. Modul de preparare a medicamentelor magistrale şi condiţiile de calitate respectă în principiu normele indicate în farmacopee pentru grupa de preparate din care fac parte. Farmacopeea prevede pentru cele mai importante grupe farmaceutice monografii în care se dau indicaţii generale de preparare şi anumite exigenţe de calitate pe care acestea trebuie să le îndeplinească.

După preparare formula este transcrisă în registrul de reţete al farmaciei şi primeşte un număr de ordine care va fi trecut şi pe eticheta preparatului.

Durata de conservare a preparatelor magistrale este relativ scurtă; de aceea se prepară în cantitaţi mici şi sunt destinate utilizării imediate.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele magistrale sunt medicamente de neînlocuit din urmatoarele motive:

- necesitatea unei terapii individualizate;
- stabilitatea redusă a unor preparate, cu precădere a celor lichide.

Tabelul de mai jos prezintă principalele caracteristici ale medicamentelor industriale, oficinale şi magistrale.

TIPURI DE MEDICAMENTE DUPĂ MODUL DE FORMULARE

1. MEDICAMENTE INDUSTRIALE = specialităţi farmaceutice

Formula de preparare: aprobată de Comisia Medicamentului, prevăzută în norme interne de fabricaţie

Preparare: în industrie respectând regulile de bună fabricaţie

Condiţionarea: identică pentru toate unităţile aceleiaşi specialităţi livrate farmaciilor

Denumiri: comercială (ND sau R), D.C.I. şi denumirea chimică

Termen de valabilitate: 5 ani dacă data de expirare a medicamentului nu este prevăzută pe eticheta recipientului.

2. MEDICAMENTE OFICINALE - prevăzute de farmacopeea în vigoare

Formula de preparare: a. este înscrisă în monografii individuale
b. monografiile individuale prevăd numai concentraţia substanţei active

Preparare: a. în farmacie
b. în industrie

Denumire: în limba latina

Termen de valabilitate: a. sub un an
b. 5 ani dacă data de expirare a medicamentului nu e prevăzută pe eticheta recipientului

3. MEDICAMENTE MAGISTRALE

Formula de preparare: originală, indicată de medic, adaptată condiţiilor fiziopatologice ale unui bolnav

Preparare: în farmacie, conform regulilor de bună practică farmaceutică

Termen de valabilitate: medicamentele magistrale sunt destinate utilizării imediate

Scanned with OKEN Scanner

Reglementări privind medicamentul

Legi și ordine

Implicațiile individuale și sociale ale folosirii medicamentelor în societatea modernă au impus stabilirea unor reglementări pe linie de stat privind introducerea în terapeutică și utilizarea medicamentelor.

Legea sanitară din 1930, apreciată ca unul dintre cele mai remarcabile acte ale serviciului sanitar până în 1944, a dat directivele juridice și organizatorice ale farmaciei românești.

Legea nr.3/1978 privind asigurarea sănătății populației, în vigoare și acum, stă la baza reglementărilor asupra medicamentului în țara noastră.

Modificările politice, sociale și economice apărute după Decembrie 1989 în România au impus reglementări în domeniul legislației farmaceutice din partea Guvernului și a Ministerului Sănătății. Aspecte legate de medicament sunt prezentate în documentele care urmează.

Ordinul Ministerului Sănătății nr. 949/1991 cuprinde directivele privind autorizarea, înregistrarea și supravegherea medicamentelor și a altor produse de uz uman.

Ordinul Ministerului Sănătății nr. 980/1994 cuprinde Lista Medicamentelor Esențiale.

Ordonanța Guvernului României nr. 31/1995 privind reglementarea regimului de producere, circulație și comercializare a medicamentelor. In această Ordonanță se definesc termenii de produs farmaceutic, formă farmaceutică, autorizație de fabricație. Sunt precizate de asemenea normele în baza cărora trebuie să se desfășoare producția și desfacerea produselor farmaceutice, precum și modul de control în aceste domenii în concordanță cu regulile Comunității Europene.

Ordinul Ministerului Sănătății nr.361/1996 cuprinde Lista produselor OTC pentru anul în curs și permisiunea publicității acestei categorii de produse.

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea de OTC provine din expreisa „over the counter" desemnând produsele care se eliberează fără rețetă. Conform FDA (Food and Drug Administration), un medicament, pentru a deveni un produs OTC, trebuie să fie sigur și eficace, cu un potențial redus de toxicitate, să asigure rezultate semnificative clinic pentru tipul respectiv de afecțiune.

Legea privind exercitarea profesiunii de farmacist, înființarea, organizarea și funcționarea Colegiului Farmaciștilor din România a intrat în vigoare la 9 iunie 1997.

Colegiul Farmaciștilor, organizație cu implicații profesionale, apără și promovează drepturile și interesele farmaciștilor, propune reglementări în domeniul atribuțiilor și competențelor profesionale, participă direct la tranziția farmaciei românești de la sistemul centralizat la principiile economice ale pieței libere.

Nomenclatorul de medicamente și produse de uz uman

Pentru a proteja populația împotriva folosirii unor medicamente care nu au fost verificate de organele sanitare competente, legea privind asigurarea sănătății populației prevede că medicii pot recomanda și folosi numai medicamente și produse biologice cuprinse în *Nomenclatorul de medicamente și produse de uz uman* elaborat de Comisia Medicamentului. Nomenclatorul conține medicamentele necesare satisfacerii nevoilor de bază ale majorității populației în domeniul îngrijirii sănătății. El este revizuit anual în concordanță cu progresele realizate pe plan mondial în acest domeniu.

Medicamentele introduse în nomenclator sunt clasificate după sistemul ATC care are în vedere următoarele criterii:

- locul de acțiune a medicamentului (Anatomic);
- tipul de acțiune a medicamentului (Terapeutic);
- identitatea chimică a medicamentului (Chimic).

Scanned with OKEN Scanner

In funcție de aceste criterii medicamentele sunt repartizate pe cinci nivele:

1. formațiunea anatomică (codificare cu majuscule latine) - 14 grupe;
2. grupa terapeutică principală (codificare cu cifre arabe);
3. subgrupa terapeutică (codificare cu majuscule latine);
4. clasa chimică (codificare cu cifre arabe);
5. subclasa chimică(codificare cu cifre arabe).

De exemplu medicamentul Brofimen soluție pentru uz intern are codul de recunoaștere RO5CB02:

1. R = Aparatul respirator,
2. 05 = Preparate pentru tratamentul tusei,
3. C = Expectorante fară combinații cu antitusive,
4. B = Mucolitice (subgrupa terapeutică),
5. 02 = Bromhexinum (subgrupa pentru substanțe chimice).

Dar cele mai importante reglementări privind medicamentul sunt cuprinse în farmacopee.

Farmacopeea

Codul oficial al normativelor care asigură calitatea medicamentului în țara noastră este **Farmacopeea Română** (pharmakon = medicament, poein = a face). Aceste normative se referă la denumirea, prepararea, controlul și conservarea medicamentelor. "Prevederile farmacopeei sunt obligatorii pentru toate unitățile care produc, controlează, depozitează și distribuie medicamente și se aplică tuturor produselor realizate în țară" (Legea nr.3/1978 privind asigurarea sănătății populației).

Prima farmacopee română a apărut în anul 1863, redactată de eruditul farmacist Constantin Hepites sub imboldul lui Carol Davilla. După cum se obișnuia în acea epocă, farmacopeea era redactată atât în limba latină cât și în limba română. Edițiile ulterioare au apărut numai în limba română.

Scanned with OKEN Scanner

Progresele continue înregistrate în domeniul tehnologiilor de preparare şi al metodologiilor de control, precum şi introducerea în terapeutică a noi medicamente au impus:

- elaborarea periodică de noi ediţii ale farmacopeei;
- revizuirea şi completarea farmacopeilor prin apariţia de suplimente.

In prezent este în vigoare **Farmacopeea Română** ediţia a X-a, apărută în 1993, care marchează o sporire a calităţii medicamentului românesc şi o aliniere a acestuia la prevederile ultimelor ediţii ale farmacopeilor de circulaţie internaţională. Farmacopeea, constituită dintr-un singur volum, este structurată în treisprezece capitole menţionate în tabelele **Principalele capitole ale FR X** . Dintre acestea, vor fi prezentate în continuare capitolele VI, VIII, IX, XI şi XII.

Cap VI. Prevederi generale

Capitolul este alcătuit din alineate, dintre care primele dau indicaţii referitoare la nomenclatura utilizată în farmacopee: **Titlul monografiilor, Sinonime.**

Pentru substanţele farmaceutice există prevederi în alineatele: **Formule chimice, Nomenclatura chimică sistematică, Mase atomice relative; mase moleculare relative.**

Exprimarea concentraţiilor soluţiilor volumetrice se face conform alineatului **Concentraţie.**

In farmacopee sunt utilizate expresii a căror semnificaţie exactă este precizată în alineatele: **Proba luată în lucru, Temperatură, Presiune, Solvenţi, Conservare.**

Formele farmaceutice deţin un loc important în capitolul VI. Alineatul **Preparate farmaceutice** conţine prevederi referitoare la substanţele active, substanţele auxiliare, respectarea regulilor de bună fabricaţie. Pentru preparatele farmaceutice lichide se fac precizări în legătură cu măsurarea (picătorul normal) şi cu modul de administrare pe cale orală (cu linguriţa şi lingură).

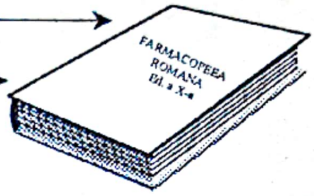
Păstrarea medicamentelor şi stabilitatea lor sunt prezentate în alineatele **Stabilitate, Perioada de valabilitate, Conservare.**

Scanned with OKEN Scanner

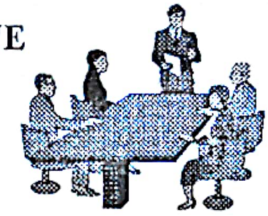
Principalele capitole ale FR X

I. PREFATA

II. INTRODUCERE



III. COMISIA FARMACOPEEI ROMANE



IV. MONOGRAFII SI TABELE

- *-noi introduse.*
- *-din F.R.IX si suplimente care nu mai figureaza in F.R.X.*
- *-cu titlurile modificate in F.R.X.*

V. COLABORATORI

Titlul monografiilor Sinonime Formule chimice

VI. PREVEDERI GENERALE

Doze terapeutice Actiune farmacologica si intrebuintari

VII. PRESCURTARI

DCI FIP FR X

p.o. i.m. gtt. q.s.ad.

si

SIMBOLURI

A $[\alpha]_D^{20}$ d_{20}^{20} Mr

n_D^t pH mEq

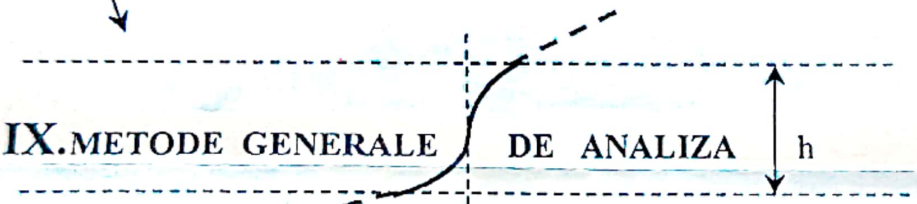
Scanned with OKEN Scanner

Principalele capitole ale FR X

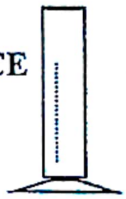
VIII. MONOGRAFII

- INDIVIDUALE
  - *SUBSTANTE*
  - *PRODUSE VEGETALE*
  - *PREPARATE FARMACEUTICE*
- GENERALE
  - *PREPARATE FARMACEUTICE*

IX. METODE GENERALE DE ANALIZA



X. SOLUTII VOLUMETRICE , INDICATORI REACTIVI



XI. STANDARDE c.m. S.r.

XII. TABELE

ALCOOLMETRICE | 1g | SEPARANDA | VENENA | DOZE | <S.I.>

XIII. INDEX ALFABETIC

Scanned with OKEN Scanner

Cap VIII. Monografii

Este cel mai amplu capitol al farmacopeei, în el fiind înscrise:
- monografii individuale pentru substanțe, produse vegetale, preparate farmaceutice;
- monografii generale pentru preparate farmaceutice.

Ordinea de expunere a monografiilor este alfabetică; monografiile individuale de preparate farmaceutice sunt întotdeauna precedate de monografia generală respectivă. Fiecare monografie are un titlu principal, în limba latină, urmat de un titlu secundar în limba română. Diferențele care apar în redactarea monografiilor sunt prezentate în continuare.

Monografiile substanțelor

Prezintă substanțe medicamentoase în general, dar există și monografii ale substanțelor auxiliare (solvenți, vehicule, excipienți, adjuvanți).

După origine, există substanțe organice și anorganice. Majoritatea substanțelor farmaceutice oficializate au structură chimică cunoscută și bine definită.

Monografiile substanțelor organice conțin:
- Titlu în limba latina reprezentat de D.C.I.;
- Titlu în limba română;
- Formulă de structură în care sunt reprezentate particularități sterice cunoscute;
- Formulă moleculară și Masă moleculară relativă(M_r);
- Sinonime.

Fiecare monografie de substanță chimică conține în continuare mai multe alineate:
- **Descriere** în care se precizează proprietățile organoleptice (aspect, culoare, miros și gust);
- **Solubilitate, Densitate** precizează anumite constante fizice;

Scanned with OKEN Scanner

- **Identificare**: metode folosite;
- Condițiile de puritate sunt prezentate în alineate care specifică impuritățile ce pot exista, cu limitele admise;
- **Dozarea** prezintă metoda utilizată la determinarea cantitativă a substanței;
- **Conservarea** este alineatul care prevede condițiile speciale de păstrare a substanței pentru evitarea oricăror modificări în cursul perioadei de valabilitate;
- **Acțiune farmacologică și întrebuințări** este ultimul alineat din monografie și prevede date cu caracter informativ privitoare la principalele acțiuni farmacologice și/sau întrebuințări ale substanței.

Monografiile substanțelor anorganice conțin:
- Titlul în limba latină; numele cationului precede numele anionului;
- Titlul în limba română;
- Formula chimică și Masa moleculară relativă;
- Sinonimele.

Celelalte alineate ale monografiilor substanțelor anorganice sunt asemănătoare cu cele ale substanțelor organice.

Monografiile produselor vegetale

Monografiile produselor vegetale conțin:
- Titlul în limba latină; numele plantei precede partea folosită;
- Titlul în limba română;
- Definirea produsului care precizează partea de plantă folosită, operația de uscare și conținutul în principii active;
- **Descriere** este alineatul care prezintă caracterele macroscopice și microscopice ale produsului.

In monografiile produselor vegetale, la fel ca la cele ale substanțelor, există alineate pentru condiții de puritate, identificare, dozare, conservare și în final, acțiune farmacologică și întrebuințări.

Scanned with OKEN Scanner

Monografiile preparatelor farmaceutice

Monografiile generale se referă la o serie de caracteristici comune unui anumit grup de forme farmaceutice. F.R.X oficializează nouăsprezece asemenea monografii care sunt prezentate în tabelul **Categoriile de preparate farmaceutice oficializate de FR X.**

Fiecare monografie generală are titlul în limba latină urmat de cel în limba română. Urmează definirea formei farmaceutice și clasificarea.

Prepararea este primul alineat dintr-o monografie generală și conține date privind substanțele active, substanțele auxiliare și metodele de preparare.

Descriere, Uniformitatea masei, Dozare se referă la controlul calității preparatelor.

Conservare și uneori **Observații** sunt alineatele care încheie monografia.

Monografia generală pentru o anumită categorie de preparate farmaceutice trasează liniile directoare privind prepararea acestora în farmacie și industrie, stabilind și condițiile generale de calitate. Specificațiile monografiei generale, dacă nu se prevede altfel, se aplică tuturor preparatelor din cadrul formei farmaceutice respective, indiferent dacă monografiile individuale sunt sau nu prevăzute de FR X.

Monografiile individuale ale preparatelor farmaceutice au de asemenea titlul în limba latină, urmat de cel în limba română. Titlul în limba latină este format din denumirea formei farmaceutice care precede pe cea a substanței sau a produsului vegetal (vezi cap.3). Există două categorii de monografii individuale de preparate farmaceutice.

Monografii ale preparatelor farmaceutice realizate în industrie. După titlul în limba latină și cel în limba română, farmacopeea le definește numai din punctul de vedere al substanței active utilizate, după cum urmează:

- Preparatele injectabile și perfuzabile sunt definite prin masa de substanță activă declarată conținută în 1 ml soluție, respectiv în 1000 ml soluție;

Scanned with OKEN Scanner

- La preparate lichide și unguente, când este cazul, în titlu este prevăzut conținutul declarat în substanță activă, exprimat procentual;
- Preparatele solide sunt definte prin masa de substanță activă declarată pe unitate de doză.

In monografiile din această categorie nu sunt înscrise prevederi referitoare la formulă sau modul de preparare.

Acest punct de vedere al farmacopeei oferă libertatea producătorului de a efectua modificări în privința substanțelor auxiliare sau a modului de preparare aplicat, cu condiția ca produsul final să corespundă condițiilor de calitate înscrise în farmacopee.

Monografiile individuale de preparate farmaceutice realizate în farmacie conțin după titlul în limba română alineatul **Preparare.** Acesta cuprinde formula și modul de preparare care trebuie respectate întocmai. Se admite doar folosirea altor conservanți antimicrobieni potriviți în locul celor din formula de preparare prevăzută.

In general aceste forme farmaceutice trebuie să se găsească gata preparate în farmacie, cu unele excepții care se referă la medicamente cu o durată limitată de conservare. Acestea din urmă sunt oficializate cu scopul de a se uniformiza modul lor corect de preparare și condițiile la care trebuie să corespundă.

Condițiile de calitate prevăzute de monografiile individuale sunt preluate din monografia generală corespunzătoare și completate cu determinări specifice impuse de formularea și modul de preparare.

Cap IX. Monografii - metode generale de analiză

Capitolul cuprinde monografii generale pentru metodologia de analiză, grupate pe domenii de analiză: determinări fizice, fizico-chimice, farmacognostice, farmacotehnice, biologice și biochimice. Fiecare monografie este înscrisă sub un cod format din litere și cifre.

Identificarea produselor la nivelul farmaciei este posibilă prin metode clasice de analiză neinstrumentală oficializate în acest capitol. Majoritatea

Scanned with OKEN Scanner

substanţelor cu structură complexă sunt identificate, dozate şi controlate sub aspectul purităţii prin metode de analiză instrumentală (spectrofotometria în infraroşu şi ultraviolet, cromatografia etc).

Cap XI. Standarde

In cazul medicamentelor la care dozarea substanţei nu se poate efectua cu ajutorul metodelor chimice sau fizico-chimice se foloseşte dozarea biologică faţă de un preparat standard. In acest capitol sunt prezentate listele cu etaloanele naţionale şi cu substanţele de referinţă.

Cap XII. Tabele

In acest capitol sunt înscrise tabele utilizate în practica farmaceutică:

Tabele alcoolmetrice utile la prepararea alcoolului de diferite concentraţii; în ele sunt indicate cantităţile de apă şi alcool necesare pentru a obţine un amestec de concentraţie dorită.

La amestecarea alcoolului cu apa are loc o contracţie de volum. De aceea, pentru obţinerea soluţiilor de diverse concentraţii nu se aplică calcule de diluţie ci se folosesc tabelele din farmacopee.

Numărul de picături pe gram (la 20°C) pentru unele lichide şi preparate farmaceutice lichide.

Soluţiile de medicamente puternic active care se prescriu în cantităţi mici se măsoară sub formă de picături cu picătorul normal, prin scurgere în condiţii determinate.

Doze terapeutice uzuale şi maxime ale medicamentelor pentru adulţi.

Dozele maxime indicate în tabel nu pot fi depăşite de farmacist decât în cazuri speciale, precizate de medic prin menţiunea „sic volo".

Separanda, Venena conţin produsele şi substanţele toxice folosite în scop medical, a căror evidenţă este ţinută în registre speciale de către farmacist.

Mărimi şi unităţi de măsură. In FR X exprimarea valorilor mărimilor fizice, precum şi orice alte operaţii cu unităţi de măsură, se face în unităţi SI şi în alte unităţi din afara SI admise de reglementările standard din ţara noastră. Aceste unităţi sunt grupate în patru tabele.

Scanned with OKEN Scanner

Eliberarea medicamentelor

Eliberarea medicamentelor reprezintă o latură deosebită a activității farmaceutice în care competența profesională a farmacistului este hotărâtoare.

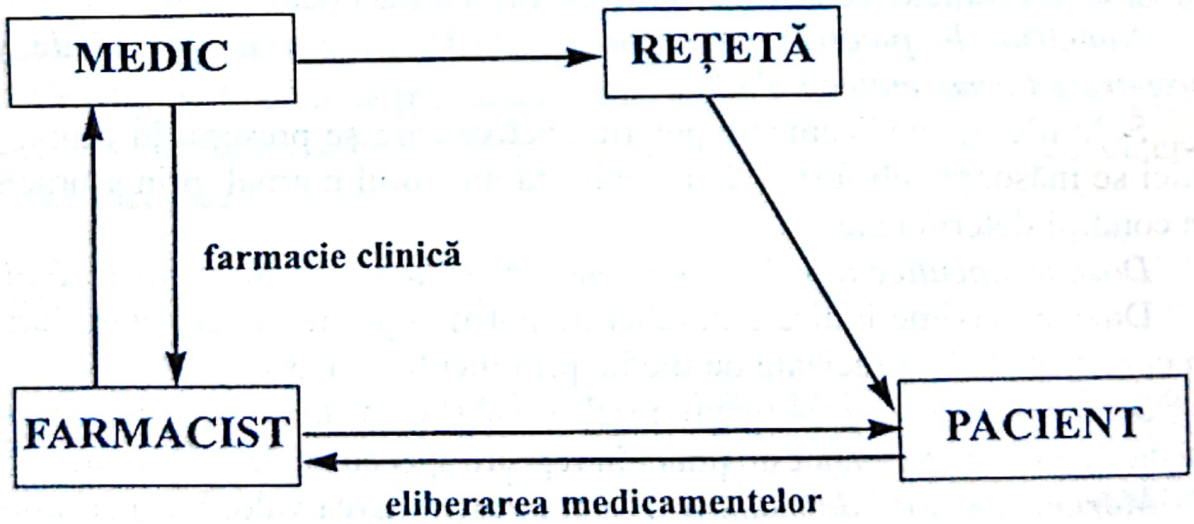
In farmaciile de circuit deschis medicamentele sunt eliberate pe baza rețetei medicale sau la cerere.

In farmaciile de spital eliberarea medicamentelor se efectuează:

- pe condici de prescripții medicale pentru bolnavii spitalizați;
- pe condici de aparat pentru "aparatele" și trusele de urgență ale secțiilor din unități sanitare.

Rețeta (prescripția, ordonanța medicală) *reprezintă indicația scrisă prin care se cere prepararea sau eliberarea unor medicamente, și în care se arată modul și durata de tratament.*

Concepută ca un act științific și oficial eliberat de medic, rețeta medicală constituie un mijloc de legătură între medicul consultant și farmacistul care urmează să prepare și să elibereze medicamentele necesare bolnavului (fig următoare).



Relația medic-farmacist-pacient în cadrul eliberării medicamentelor (modificat după Aiache, 1995)

Scanned with OKEN Scanner

Pentru farmacist rețeta este și un act legal de justificare și contabilizare a medicamentelor în general și a celor cu regim special de eliberare (toxice, stupefiante) în particular. Părțile rețetei sunt: antetul, invocația, prescripția, subscripția, instrucția, data, semnătura și parafa medicului și adnotația. Aceste părți se regăsesc în rețetele scrise peste tot în lume:

Județul .....
Localitatea .....
Unitatea sanitară .....

Gratuit DA / NU

Numele..... Prenumele..... Sex.....
Vârsta..... Domiciliu : jud.....
Localitatea.....Str.....
Nr..... Nr.fișă (reg.cons, foaie obs.).....
DIAGNOSTIC.....

Rp

1 Romergan 30 mg
Drajeuri Nr. X
D.s.intern câte 1 drajeu x2/zi

2 Picături pentru ochi cu rezorcinol 10g
D.s.Instilații câte 2 picături x 3/zi în fiecare sac conjunctival

3 Anestezina . 1g
Oxid de zinc
Talc
Glicerol aa 25g
Apă distilată
M.f.loțiune

D.s. extern, se aplică pe zona iritată de 2-3 ori pe zi

Data..... Semnătura și parafa medicului
Costul rețetei.....
Ștampila farmaciei

Un exemplu de rețetă

Scanned with OKEN Scanner

Antetul este tipărit pe formularele de rețete pentru tratamentul ambulatoriu. El cuprinde următoarele date: județul, localitatea, unitatea sanitară, gratuit (Da/Nu), date despre bolnav - nume, prenume, vârstă, domiciliu, numărul fișei din registrul de consultație sau al foii de observație și diagnosticul.

Aceste date au importanță medicală dar și statistică, economică și juridică.

Invocația, rămasă ca un simbol pentru toate rețetele, se notează Rp sau ℞ însemnând prescurtarea cuvântului recipe (ia în limba latină). Linia oblică care parcează R-ul pare a fi o relicvă a unui simbol antic care reprezintă o rugăciune către Jupiter.

Prescripția este partea principală a rețetei ce cuprinde medicația prescrisă și cantitățile corespunzătoare. Pot fi prescrise medicamente industriale, oficinale sau magistrale, fiecare cu indicații exacte privind redactarea.

1. **Medicamente industriale** (specialități) se înscriu în rețetă:
- cu denumirea comercială, când medicul dorește ca bolnavul său să primească produsul unei anumite firme sau când preparatul farmaceutic prescris conține un amestec de substanțe active;
- cu denumirea comună internațională, când în farmacie se găsește același medicament produs de mai multe firme și medicul nu are o preferință. In acest caz farmacistul va elibera preparatul pe care îl are în stoc în acel moment sau cel care convine mai mult pacientului ca mod de prezentare și preț de cost.

2. **Medicamente oficinale** - se va scrie numele din farmacopee. Ele sunt alcătuite din una sau mai multe componente având o singură denumire oficinală, ceea ce face să nu fie necesară transcrierea formulei complete a preparatului.

Medicamentele oficinale se pot prescrie ca atare sau se pot include în preparate magistrale.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Medicamentele magistrale** permit individualizarea tratamentului prin adaptarea dozelor la caracteristicile individuale ale pacientului atunci când preparatele industriale nu satisfac acest deziderat. Preparatul magistral conține una sau mai multe componente care se trec în următoarea ordine:

- medicamentul de bază: conține substanța activa căre justifică prescripția;
- medicamentul adjuvant: potențează efectul medicamentului de bază;
- substanțele auxiliare: excipient/vehicul, agenți pentru corectarea gustului și mirosului, solubilizanți etc.

Numele fiecărei substanțe se scrie pe un rând separat și în dreptul fiecăreia se scrie doza respectivă, exprimată în grame pentru medicamentele solide și lichide (cu cifre arabe). Pentru lichidele foarte active (tincturi), doza este indicată în picături (cu cifre romane). La doze foarte mici este indicat să se scrie cantitatea și în litere, de ex. 0,0001 g (o zecime de miligram).

Când două substanțe se scriu în cantități egale, ele se înglobează într-o acoladă urmată de abrevierea "aa" și cifra respectivă, ceea ce înseamnă "din fiecare câte...".

In prescripție, medicamentele pot fi trecute pe doza parțială sau totală.

Subscripția cuprinde indicații adresate farmacistului.

Pentru medicamentele industriale, în această parte a rețetei se indică forma farmaceutică sau, când preparatul se găseste într-o singură formă, tipul de ambalaj (ex. flacon nr.1).

Pentru medicamentele magistrale, indicațiile sunt date printr-o serie de prescurtări convenționale scrise în limba latină. Astfel, cu privire la forma farmaceutică se scrie: M.f. (misce fiat)... sol., ung., supp. etc.

In ce privește modul de elaborare a medicamentului, se folosesc frecvent: D.t.d. (detur tales doses) = să fie date astfel de doze când prescrierea este pe doză unitară, și Div.in dos.aeq. (Divide in doses aequales) = divide în doze egale când prescrierea este pe doza totală.

Instrucția se adresează bolnavului prin intermediul farmacistului. Incepe cu prescurtarea D.s. (detur signetur) care tradus înseamnă: dă și

Scanned with OKEN Scanner

semnează/ eliberează şi etichetează/ notează modul de administrare.

Instrucţia cuprinde:

- calea de administrare: intern = oral, extern = aplicaţii pe piele sau mucoase, injectabil;
- cantitatea de medicament care trebuie luată o dată, intervalul dintre două administrări consecutive, numărul maxim de administrări pe zi;
- perioada zilei când trebuie administrat medicamentul, de ex. "la o oră după mesele principale";
- uneori se specifică anumite modalităţi de administrare, de ex. "intravenos lent".

Farmacistul care va elibera medicamentul are obligaţia de a transcrie pe ambalajul respectiv indicaţiile din instrucţia reţetei pentru fiecare medicament în parte. Instrucţia se scrie citeţ, detaliat, fără prescurtări şi se explică şi bolnavului atât de către medic cât şi de către farmacist.

Data, semnătura şi parafa medicului. Inscrierea datei la care a fost emisă reţeta are importanţă asupra termenului de valabilitate în cazurile care beneficiază de gratuitate (şi compensare). Pe de altă parte, neexecutarea la timp a reţetei poate determina trecerea bolnavului în alt stadiu al bolii sale, stadiu în care medicaţia nu mai este eficientă ci chiar dăunătoare.

Adnotaţia cuprinde:

- completări impuse de aplicarea unei tehnologii adecvate formei farmaceutice prescrise;
- preţul medicamentelor calculat după tarifele în vigoare;
- ştampila farmaciei unde s-a executat reţeta.

In ***farmaciile cu circuit deschis***, eliberarea medicamentelor pune în contact pe farmacist cu bolnavul şi constituie un prilej de stimulare a cooperării la terapie. Dată fiind responsabilitatea unică a farmacistului în acest stadiu, el trebuie să manifeste o atenţie maximă pentru evitarea unor erori şi pentru a oferi medicamente în condiţii corecte de conservare.

Scanned with OKEN Scanner

Există instrucțiuni precise privind modul de etichetare a medicamentelor care se eliberează:

- Specialitățile se eliberează de obicei în ambalajul original prevăzut cu etichetă, la care se adaugă modul de întrebuințare indicat de către medic.
- Medicamentele oficinale trebuie să aibă etichetă cu denumirea și adresa farmaciei, denumirea produsului, cantitatea și modul de administrare.
- Medicamentele magistrale trebuie să aibă etichetă cu denumirea și adresa farmaciei, modul de întrebuințare și păstrare, data și numărul de ordine din registrul de copiere a rețetelor și semnătura farmacistului preparator.
- Pe ambalajele medicamentelor divizate în farmacie se specifică numele și adresa unității, denumirea produsului, cantitatea și modul de întrebuințare.

Pentru preparatele de uz intern, etichetele trebuie să aibă chenar albastru cu mențiunea "Intern"; pentru uz extern, chenar roșu cu mențiunea "Extern".

Eticheta va fi scrisă și aplicată de farmacistul preparator.

Nu se vor elibera medicamente la copii sub 7 ani.

Pentru stupefiante și toxice se vor aplica regulile în vigoare.

La eliberarea unui medicament la cerere, farmacistul trebuie să se asigure că pacientul (sau aparținătorul) au receptat complet și corect informațiile privind:

- acțiunea medicamentului;
- modul de administrare (cum, unde, când);
- durata tratamentului;
- efecte secundare posibile;
- contraindicații;
- interacțiuni.

In ***farmaciile de circuit închis***, eliberarea medicamentelor se efectuează respectând instrucțiunile următoare:

- In cazul în care medicamentul nu este eliberat în ambalajul original se va condiționa într-un ambalaj propriu pe care se trece denumirea exactă, concentrația pe unitate și cantitatea eliberată.

Scanned with OKEN Scanner

- Nu se va folosi același ambalaj pentru mai multe medicamente.
- Pentru acelasi bolnav, toate medicamentele se vor pune într-un ambalaj mai mare.

Medicamentele prescrise de unitățile sanitare pe condici, vor fi eliberate numai personalului sanitar autorizat în acest scop și care răspunde pe bază de semnătură. Se vor reține în farmacie unicatul și duplicatul și se va restitui condica cu triplicatul nedetașat de cotor.

Farmacistul răspunde de calitatea medicamentelor și a altor produse farmaceutice în momentul eliberării lor.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea medicamentelor

Căi de administrare a medicamentelor

Rolul medicamentului este de a reabilita funcția alterată a unui organ. De cele mai multe ori aplicarea medicamentului la nivelul organului afectat este imposibilă. Astfel, dacă o infecție localizată la nivelul pielii poate fi tratată prin aplicarea unei substanțe antiseptice, o infecție renală va fi tratată prin administrarea unei substanțe antiinfecțioase pe cale orală sau parenterală, care va ajunge la nivelul țesutului renal.

Există mai multe căi de administrare care prezintă atât avantaje cât și dezavantaje. In funcție de calea de administrare, substanța medicamentoasă evoluează diferit în organism, suferă modificări metabolice mai mult sau mai puțin importante, ceea ce influențează acțiunea farmacodinamică (debutul, intensitatea și durata).

Scanned with OKEN Scanner

Alegerea căilor de administrare a medicamentelor se face în funcție de locul și viteza de instalare a acțiunii urmărite, starea bolnavului și proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor.

Principalele căi de administrare sunt:

- Calea orală, internă (medicamentele sunt înghițite).
- Calea parenterală, injectabilă (medicamentele sunt injectate în mediul intern al organismului).
- Aplicarea pe diferite epitelii: piele, mucoase.

Prin administrarea medicamentelor pe diferite căi se urmăresc:

- acțiuni generale sau sistemice care se instalează după absorbția substanței active din preparatele administrate;
- acțiuni locale sau topice.

Administrarea pe cale orală

Se mai numește cale enterală (enteron = intestin) iar administrarea pe această cale este definită prin termenii latinești „per os", prescurtat p.o.

Prescrierea unui medicament pentru administrare p.o. desemnează ingestia lui, gura servind doar ca tranzit.

Acțiunile urmărite prin administrarea orală sunt de obicei generale, locul principal de absorbție fiind mucoasa intestinului subțire. Există însă și medicamente care se administrează p.o. pentru acțiune locală: absorbante, neutralizante, protectoare ale mucoasei gastrice, antiseptice intestinale, laxative.

Avantajele administrării orale:

- comoditate: este calea naturală, fiziologică de aport al substanțelor din mediul extern;
- posibilități de autoadministrare: nu este nevoie de condiții sau instrumentar special.

Dezavantajele administrării orale:

- Riscul degradării substanțelor active prin secrețiile tubului digestiv (variații de pH între 1.5 - 7.5 și conținutul în enzime).

Scanned with OKEN Scanner

- Iritarea mucoasei tractului gastrointestinal prin anumite substanțe ex. antiinflamatoare nesteroidiene.
- Necesitatea corectării gustului și mirosului medicamentelor.
- Absorbția medicamentelor administrate p.o. este influențată de:
  - factori dependenți de funcționalitatea tractului gastrointestinal: întârzierea golirii stomacului, tranzit intestinal rapid;
  - factori care depind de forma farmaceutică: proprietățile substanței active, ale substanțelor auxiliare, tehnologii de preparare.

In aceste condiții este posibilă apariția inechivalenței terapeutice pentru preparate echivalente chimic și se impun determinări de biodisponibilitate.

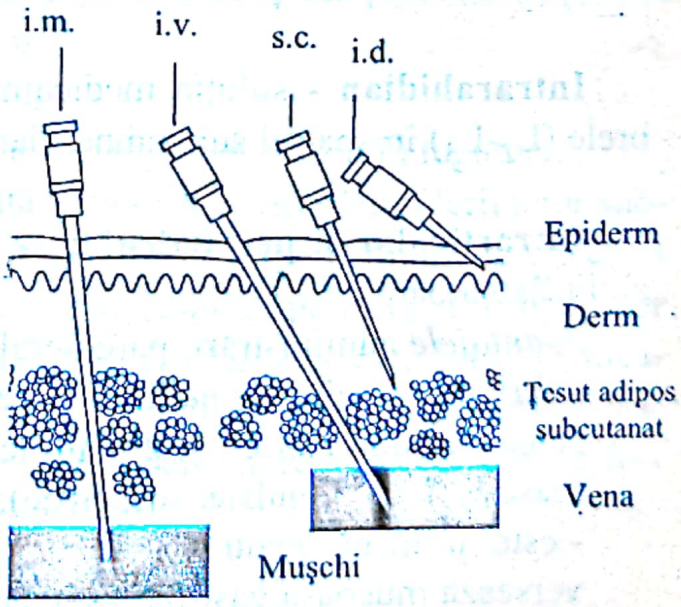
Formele farmaceutice care se administrează pe cale orală sunt:

Preparate lichide: **soluții, siropuri, limonade, poțiuni, ceaiuri**
Preparate solide: **pulberi, pilule, capsule** (amilacee, gelatinoase), **granulate, comprimate** (acoperite și neacoperite)

Administrarea pe căile parenterale

Administrarea unui medicament prin injectare se realizează perforând pielea cu acul de injecție atașat unei seringi, care conține medicamentul de consistență lichidă (fig. alăturată).

Se urmărește în majoritatea cazurilor o acțiune sistemică.



Principalele căi de administrare parenterală *(după Hess, 1984)*

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea parenterală se realizează pe următoarele căi:

Intravenos (i.v.) - medicamentul este injectat direct în torentul sanguin. Biodisponibilitatea unui medicament administrat i.v. este 100%. Se utilizează această cale în situații de urgență când se urmărește instalarea rapidă a acțiunii.

Intramuscular (i.m.) - medicamentul este injectat în țesutul muscular profund care este bogat vascularizat. De la locul injectării, medicamentul difuzează printre fibrele musculare, traversează apoi peretele capilarelor și ajunge în circulația generală. Administrarea i.m. este frecvent utilizată.

Subcutanat (s.c.) - medicamentul este injectat în țesutul conjunctiv din hipoderm unde difuzează și apoi trece în sânge.

Intradermic (i.d.) - medicamentul se injectează la limita dintre epiderm și derm în scop de diagnostic sau imunoterapie.

Intraarterial (i.a.) - cale rar folosită, se administrează pe această cale substanțe radioopace și citostatice.

Intrarahidian - soluția medicamentoasă se introduce printre vertebrele (L_2-L_3) în spațiul subarahnoidian, în scop anestezic, rar antibiotice.

Intrarticular și **periarticular** se injectează medicamente cu acțiune antiinflamatoare.

Avantajele administrării parenterale:

- dirijarea tipului de acțiune a medicamentului injectat în funcție de calea de administrare și gradul de dispersie a substanței medicamentoase (soluție, emulsie, suspensie);
- este utilizată pentru administrarea medicamentelor care nu traversează mucoasa gastrointestinală;

Scanned with OKEN Scanner

- premite administrarea medicamentelor inactivate pe cale orală, ex. hormoni polipeptidici care nu rezistă atacului clorhidropeptic și acțiunii tripsinei.

Dezavantaje: tehnica administrării este mai complicată, implică asepsia, necesită de multe ori personal calificat iar injecțiile sunt greu suportate de către unii bolnavi. Formele farmaceutice care se administrează parenteral sunt:

Preparate injectabile: **lichide** (soluții, emulsii, suspensii), **pulberi pentru preparate injectabile**
Preparate perfuzabile: **soluții, emulsii**

Aplicarea pe piele și mucoase

Administrarea cutanată

Calea cutanată este utilizată mai ales pentru obținerea unei acțiuni locale în afecțiuni dermatologice, când medicamentul poate să rămână la nivelul epidermului, pentru o acțiune de suprafață, sau să pătrundă până la derm.

Calea cutanată poate fi utilizată și pentru acțiune sistemică, după traversarea pielii și preluarea substanței medicamentoase de către microcirculația dermică, cu următoarele avantaje:

- evitarea primului pasaj hepatic;
- efect de rezervor prin acumularea medicamentului în tegument.

Pielea sănătoasă este o adevărată barieră în calea pătrunderii unor substanțe medicamentoase; se caracterizează însă prin permeabilitate selectivă pentru anumite substanțe. Pielea lezată în schimb, permite absorbția unor substanțe care pot determina apariția reacțiilor adverse. Intre medicamentele care se admi-nistrează la nivelul pielii pentru o acțiune locală și preparatele cosmetice, nu se poate face o delimitare strictă deoarece formularea și cercetarea lor sunt asemănătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Formele farmaceutice aplicate la nivelul pielii sunt:

Preparate lichide: **loțiuni, linimente**
Preparate semisolide: **unguente, spume**
Preparate solide: **pudre, cataplasme**
Forme adezive cutanate: **sparadrape, emplastre, pansamente adezive medicamentoase, timbre, dispozitive transdermice**

Administrarea în cavitatea bucală

In cadrul acestui mod de administrare se deosebesc mai multe căi.

Calea sublingualã (s.l.) - medicamentul este plasat sub limbă; acțiunea urmărită este sistemică cu avantajul evitării primului pasaj hepatic.

Pe această cale se administrează: **soluții, comprimate, granule homeopatice.**

Calea bucofaringiană - medicamentele lichide se aplică prin badijonare; acțiunea urmărită este locală. Pe această cale se administrează **gargarisme, soluții și comprimate pentru supt.**

Calea gingivală. La suprafața gingiilor se aplică preparate vâscoase - **colutorii.**

Administrarea rectală

Introducerea medicamentelor în ampula rectală urmărește:
- acțiuni locale (antihemoroidală, antiparazitară, laxativă);
- acțiuni sistemice.

Indicații. Se recurge la administrarea rectală când:
- administrarea orală nu este posibilă datorită vomei sau altor suferințe gastrointestinale;
- medicamentul este puternic iritant al mucoasei gastrice;
- medicamentul este inactivat de sucurile digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele căii rectale:
- posibilități de absorbție similare cu ale căii orale;
- evitarea primului pasaj hepatic;
- posibilități de tratament în cazul copiilor care acceptă mai greu ingestia de medicamente.

Dezavantaje:
- iritații ale mucoasei rectale de către unele substanțe, ceea ce poate declanșa reflexul de defecație.

Formele farmaceutice care se administrează pe cale rectală: **supozitoare, capsule, unguente, spume, clisme.**

Administrarea vaginală

Prin aplicarea endovaginală a medicamentelor se urmărește în special o acțiune locală. Formele farmaceutice utilizate sunt:

Supozitoare (= ovule), **comprimate, capsule, unguente, spume**

Forme farmaceutice aplicate la nivelul altor mucoase:

Picături pentru ochi, unguente oftalmice - în sacul conjunctival.
Picături pentru nas, unguente, pulverizații - endonazal.
Picături pentru ureche, spălături, unguente, otoconuri - în conductul auditiv extern.

Administrarea pe cale pulmonară

Inhalarea gazelor, vaporilor sau aerosolilor permite aplicarea substanțelor medicamentoase la nivelul epiteliului bronșic și, într-o anumită măsură, la nivelul alveolelor pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Calea pulmonară este indicată pentru administrarea de:
- substanțe medicamentoase puternic active care acționează la nivelul plămânului (bronhodilatatoare);
- substanțe care se absorb mai greu la nivelul intestinului (cromoglicat, ipratropium);
- substanțe care suferă transformări masive la primul pasaj hepatic (beclometazona, budesonida).

Pe această cale de administrare se realizează:
- efecte locale asupra mucoasei, musculaturii bronșice și asupra florei bacteriene din căile respiratatorii;
- efecte sistemice care se obțin prin inhalarea anestezicelor volatile sau gazoase; substanțele din această categorie sunt liposolubile, au molecule mici și traversează cu ușurință bariera alveolo-capilară, producând un efect tot atât de rapid ca la injectarea intravenoasă.

Medicamentele care se administrează prin inhalare sunt în principal preparate presurizate.

Mărimea particulelor destinate a fi inhalate trebuie să fie ajustată pentru a localiza depunerea în partea inferioară a tractului respirator (1-10 microni). Particulele cu diametrul mare (100 microni) nu depășesc traheea.

Scanned with OKEN Scanner

Profunzimea atinsă de particole cu dimensiuni diferite în traectul respirator

Tranformările medicamentelor în organism

De la administrarea unui preparat farmaceutic până la apariția răspunsului terapeutic se parcurg mai multe etape grupate în trei faze: biofarmaceutică, farmacocinetică și farmacodinamică.

Faza biofarmaceutică în care se produce eliberarea substanței medicamentoase din forma farmaceutică și trecerea ei în soluție. Cantitatea de substanță activă eliberată de forma farmaceutică la locul de absorbție se numește **disponibilitate farmaceutică**.

Disponibilitatea este influențată de numeroși factori, ceea ce explică deosebirile de eficacitate între mai multe preparate care conțin aceleași cantități de substanță activă dar sunt preparate după tehnologii diferite și cu substanțe auxiliare diferite.

Faza farmacocinetică este alcătuită din mai multe etape care în organism se desfășoară simultan:

- **absorbția**, care este trecerea substanței medicamentoase de la locul de administrare în sânge;
- **distribuția** constă în vehicularea substanței medicamentoase de către sânge în tot arborele circulator;
- **metabolizarea** sau biotransformarea este modificarea structurii chimice a moleculei inițiale cu apariția metaboliților;
- **eliminarea** atât a medicamentului administrat cât și a metaboliților săi, are loc pe diferite căi (cale renală, digestivă etc).

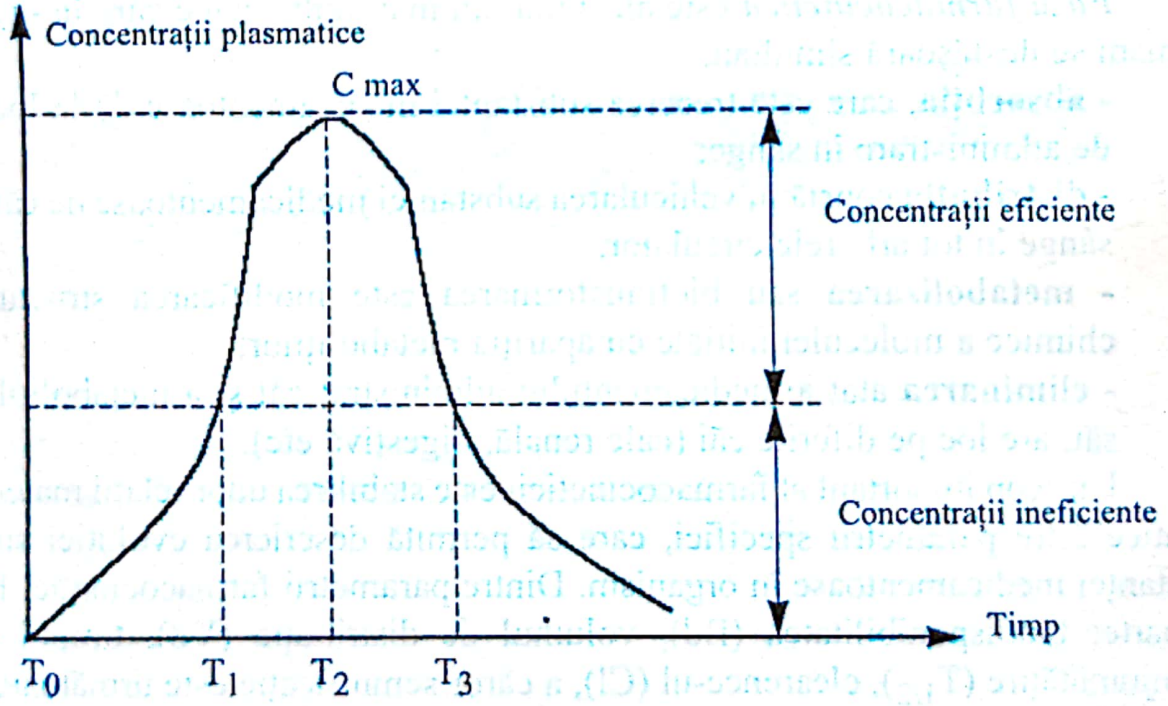
Un scop important al farmacocineticii este stabilirea unor relații matematice între parametrii specifici, care să permită descrierea evoluției substanței medicamentoase în organism. Dintre parametrii farmacocinetici fac parte: biodisponibilitatea (Bd), volumul de distribuție (Vd), timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$), clearence-ul (Cl), a căror semnificație este următoarea:

- **Bd** = cantitatea de substanță medicamentoasă nemodificată care ajunge în circulația generală și viteza cu care ajunge la locul de acțiune;

Scanned with OKEN Scanner

- **Vd** = volumul în care o substanță este distribuită uniform la o concentrație egală cu cea plasmatică;
- $T_{1/2}$ = timpul în care jumătate din catitatea de substanță administrată a dispărut din organism;
- **Cl** = ritmul eliminării (pe căile de eliminare) în relație cu concentrația substanței medicamentoase în lichidele biologice.

Faza farmacodinamică este cea în care are loc acțiunea medicamentului administrat. Eficiența unei substanțe medicamentoase, introduse în organism depinde de cantitatea care ajunge la locul de acțiune și de durata menținerii unei concentrații corespunzătoare la acest nivel. Măsurarea concentrației substanței medicamentoase la locul acțiunii este dificilă și deseori imposibilă. Soluționarea acestei probleme se bazează pe observația experimentală că, în majoritatea cazurilor, intensitatea răspunsului biologic depinde de concentrația substanței medicamentoase în plasmă. In graficul următor este prezentată evoluția concentrațiilor plasmatice ale unei substanțe medicamentoase administrate la timpul T_0.

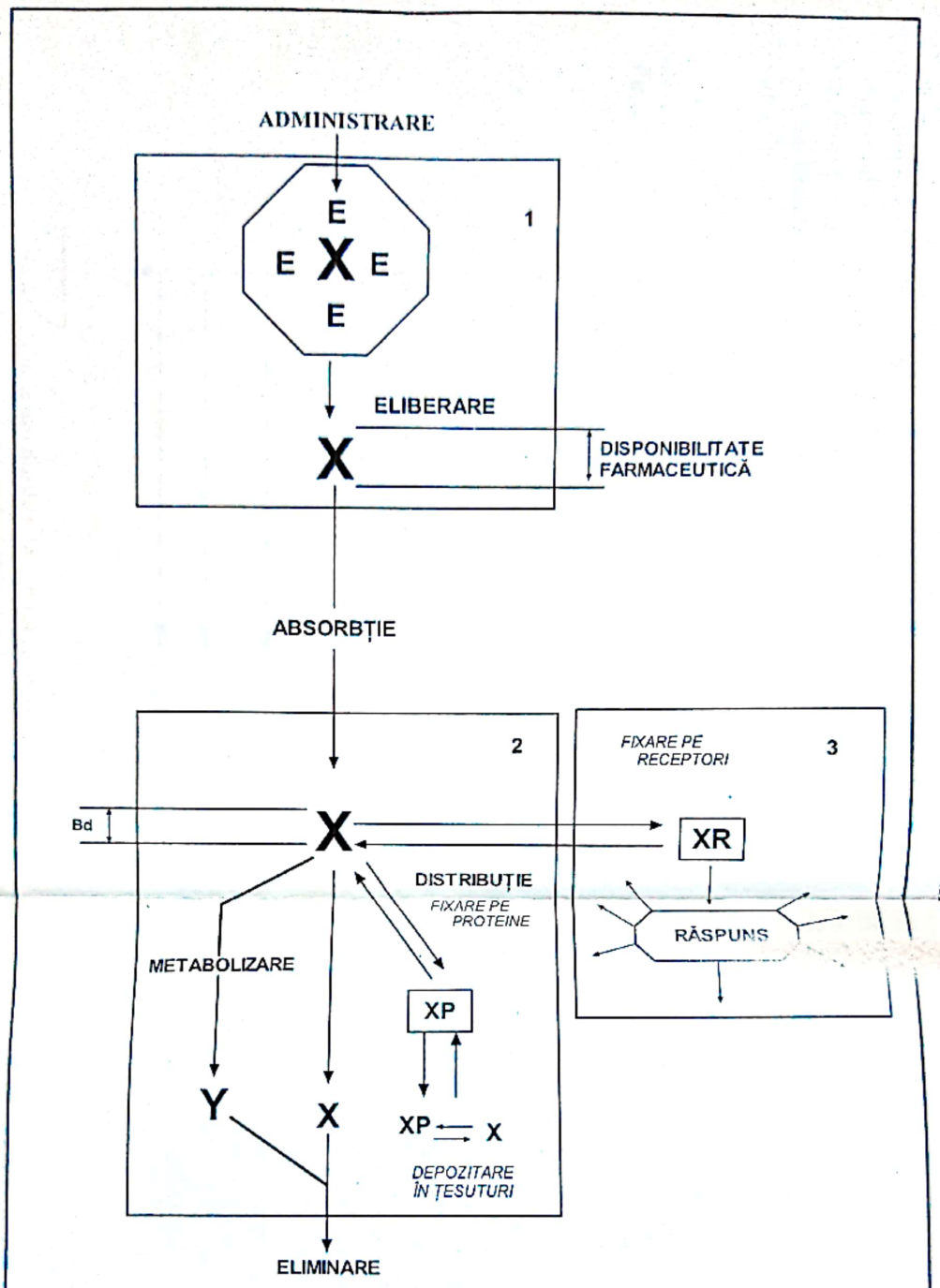


Curba de distribuție a concentrației plasmatice în timp, după o doză unică de medicament (după Aiache, 1995)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Transformările medicamentului în organism



1 = FAZA BIOFARMACEUTICĂ
2 = FAZA FARMACOCINETICĂ
3 = FAZA FARMACODINAMICĂ

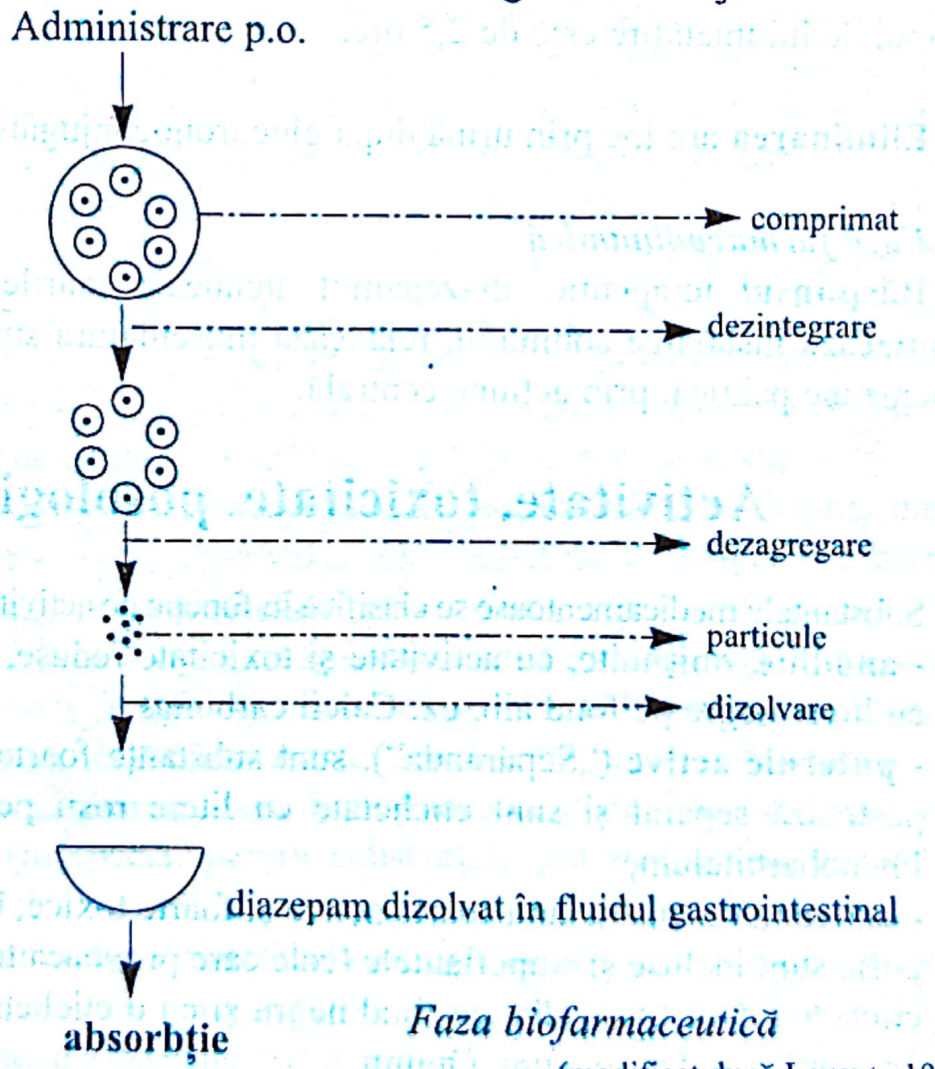
X = SUBSTANȚA MEDICAMENTOASĂ
E = EXCIPIENT; Y = METABOLIT
R = RECEPTOR; P = PROTEINĂ
Bd = BIODISPONIBILITATE

Partea ascendentă a curbei corespunde etapei de absorbție, iar cea descendentă, etapei de eliminare. Cu ajutorul unei astfel de curbe se poate aprecia eficiența unui medicament după următoarele criterii:

- maximul concentrației medicamentoase plasmatice, care corespunde efectului terapeutic maxim (C_{max});
- timpul necesar atingerii concentrației maxime (T_0-T_2);
- aria de sub curbă a concentrației plasmatice.

In cazul administrării unui medicament per os, de ex. Diazepam comprimate, transformările se desfășoară în trei faze.

Faza biofarmaceutică are loc conform figurii de mai jos:



Faza biofarmaceutică

(modificat după Leucuța 1985)

Scanned with OKEN Scanner

Faza farmacocinetică

Absorbția diazepamului la nivel intestinal este rapidă și completă. Nivelul plasmatic maxim (C_{max}) se realizează la o oră de la administrarea orală (T_0-T_2 = o oră).

Distribuția are loc rapid întâi la creier și apoi în alte țesuturi. Legarea diazepamului de proteinele plasmatice este de 98,7%; volumul de distribuție este de 1,1-3 l/kg.

Metabolizarea are loc la nivelul ficatului rezultând metaboliții activi. Timpul de înjumătățire este de 2,5 ore.

Eliminarea are loc prin urină după glucuronoconjugare.

Faza farmacodinamică

Răspunsul terapeutic: diazepamul atenuează stările de anxietate, favorizează instalarea somnului, relaxează musculatura striată în condiții de tensiune psihică, prin acțiune centrală.

Activitate, toxicitate, posologie

Substanțele medicamentoase se clasifică în funcție de activitate în trei grupe:
- **anodine**, obișnuite, cu activitate și toxicitate reduse; sunt etichetate cu litere negre pe fond alb, ex. Calcii carbonas;
- **puternic active** („Separanda"), sunt substanțe foarte active care se păstrează separat și sunt etichetate cu litere roșii pe fond alb, ex. Phenobarbitalum;
- **toxice** („Venena"), sunt foarte active și foarte toxice; în această categorie sunt incluse și stupefiantele (cele care provoacă toxicomanii), se etichetează cu litere albe pe fond negru și cu o etichetă specială „cap de mort", ex. Digoxinum, Opium.

Scanned with OKEN Scanner

Teoretic, orice substanță medicamentoasă este toxică în măsura în care reclamă un efort metabolic necesar procesului de transformare care are loc în organism.

Toxicitatea se caracterizează în general prin apariția unor manifestări nedorite consecutive administrării unei anumite substanțe unui organism viu. Manifestările nedorite ale medicamentelor asupra organismului aparțin următoarelor categorii: reacții adverse, stări patologice induse de medicamente, intoxicații acute medicamentoase și dependența.

Reacțiile adverse la medicamente sunt reacții nocive care apar la doze folosite obișnuit la om, în scop profilactic, curativ sau pentru diagnostic. Din această categorie fac parte:

- reacții adverse de tip toxic apar atunci când, în funcție de medicament sau de bolnav, dozele obișnuite au efecte toxice (tulburări funcționale, leziuni); în acest tip de reacții adverse se încadrează și efectele dismorfogene, mutagene și cancerigene ale unor medicamente;
- reacții adverse idiosincrazice (de intoleranță) constau în reacții neobișnuite, diferite calitativ de cele produse la populația majoritară;
- reacții adverse alergice sunt efecte nocive datorate intervenției unor mecanisme imune, ex. reacția alergică de tip anafilactic la penicilină.

Stările patologice induse de medicamente îmbracă caracter de boală, ex. afecțiuni renale cauzate de nefrotoxicitatea unor antibiotice.

Intoxicații acute medicamentoase apar imediat sau la scurt timp după administrarea unor doze superioare celor utilizate în terapie (cu barbiturice, benzodiazepine, neuroleptice etc).

Dependența este o stare de intoxicație cronică caracterizată prin necesitatea constrângătoare de folosire a unor toxice sau medicamente. Evoluează în etape: dependență psihică, toleranță, dependență fizică, psihotoxicitate.

Frecvent, toxicitatea se leagă de noțiunea de doză. Efectul terapeutic, ca și cel toxic (în special pentru substanțele puternic active și toxice) depinde de doză.

Doza este cantitatea de medicament care produce un anumit răspuns din partea organismului. La instituirea unui tratament, stabilirea dozelor sau posologia este deosebit de importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Posologia reprezintă totalitatea datelor referitoare la dozajul unui medicament (estimat în funcție de vârstă, greutatea bolnavului, mod de administrare, durata tratamentului).

In terapeutică sunt utilizate mai multe tipuri de doze clasificate în funcție de efectul terapeutic, modul de administrare și vârsta. FR X prevede doze terapeutice uzuale și maxime pentru adulți, și formule de calcul care permit stabilirea dozelor pentru copii.

Doza terapeutică uzuală reprezintă cantitatea de medicament care este de așteptat să producă efectul terapeutic sau profilactic recunoscut pentru produsul respectiv. Doza uzuală servește numai ca ghid și poate fi modificată în funcție de diagnostic și de bolnav.

Doza terapeutică maximă reprezintă cantitatea maximă dintr-o substanță care poate produce efecte terapeutice fără să apară fenomene toxice. Există doze terapeutice maxime pentru o dată și pentru 24 de ore.

In farmacopee există tabelul cu dozele maxime ale medicamentelor pentru adulți (structura este prezentată în tabelul A).

In acest tabel sunt prevăzute doze pentru substanțe medicamentoase, unele produse vegetale și preparate farmaceutice. Se face distincția dozelor maxime și după calea de administrare (oral, rectal, injectabil: subcutanat, intramuscular, intravenos). Pentru preparatele de uz extern nu sunt prevăzute doze maxime. In tabelul B sunt prezentate dozele maxime ale unor substanțe, produse vegetale și preparate farmaceutice oficializate.

Farmacistul nu poate elibera medicamente în doze care depășesc dozele maxime indicate de farmacopee.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Alcătuirea tabelului: „Dozele terapeutice uzuale şi ma[illegible]me ale medicamentelor pentru adulţi“ din FR X

Denumire	Calea de administrare	Doze terapeutice uzua[illegible]		Doze terapeutice maxime		Observaţii
		pentru o dată	pentru 24 o[illegible]	pentru o dată	pentru 24 ore	
1	2	3	4	5	6	7
substanţe farmaceutice produse vegetale unele preparate farmaceutice	p.o. s.l. r. s.c. i.m. i.v. perf. infiltr. peri-şi intraarticular local aerosoli		• se exprimă în: g . mg ml gtt U.I. • se raportează la: greutatea globală a individului g/kg corp mg/kg corp mg/min mg/kg/min g/m^2		-doza iniţială - doza de atac - dozaj progresiv -dozaj diferit funcţie de indicaţii -interval minim între doze -durata tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

Doze terapeutice uzuale şi maxime ale unor medicamente pentru adulți prevăzute de FR X

1	2	3	4	5	6	7
ERYTROMYCINI LACTOBIONAS	i.v.	250.000 U.I.	1.000.000 - 2.000.000 U.I.	500.000 U.I.	4.000.000 U.I.	
PARACETAMOLUM	p.o. r.	0,500 g 1,000 g	0,500 - 1,500 g 1,000 - 2,000 g	1,000 g 1,000 g	3,000 g 3,000 g	Durata tratamentului cel mult 10 zile
BELLADONNAE FOLIUM	p.o.	0,050 - 0,100 g	0,100 - 0,200 g	0,200 g	0,600 g	
IPECACUANHAE RADIX	p.o.	0,025 g* 1,000 g**	0,025 - 0,100 g* 1,000 g**	0,100 g* 2,000 g**	0,400 g* 2,0000 g**	* = expectorant ** = emetic
TINCTURA ANTICHOLERINA	p.o.	0,100 - 0,200 g	0,300 g	0,300 g	0,600 g	
SOLUTIO GLYCERYLI TRINITRATIS SPIRITUOSA 1%	s.l.	2 - 3 gtt (0,300 - 0,500 mg)	3 - 12 gtt (0,300 - 2,000 g)	6 gtt (1,000 mg)	25 gtt (4,000 mg)	

Scanned with OKEN Scanner

5

Prepararea medicamentelor

Materii prime utilizate la prepararea medicamentelor

Prin materie primă se înțelege orice material brut (produs natural sau semifabricat) destinat prelucrării în vederea fabricării unui produs finit.

Materiile prime utilizate pentru obținerea medicamentelor sunt produse naturale, de semisinteză sau sinteză care, în funcție de rolul lor, se împart în **principii active** și **substanțe auxiliare**.

Principiul activ, definit ca substanța responsabilă de efectul farmacodinamic al unui produs vegetal sau animal își păstrează aceeași semnificație și în cazul preparatelor farmaceutice. Principiile active ale preparatelor farmaceutice sunt substanțe medicamentoase, preparate obținute prin extracție din țesuturi vegetale sau animale, părți de plante (mai rar glande de animale) stabilizate și pulverizate.

Prezentarea materiilor prime, surse de principii active, începe cu cele de origine naturală (vegetală, animală, microbiologică, minerală) și va continua cu materiile prime de sinteză și semisinteză.

Materii prime naturale

Materii prime vegetale

Plantele medicinale reprezintă una dintre cele mai importante surse de materii prime pentru prepararea medicamentelor.

Farmacognozia, ramură a științelor farmaceutice, este cea care le studiază sub aspectul conținutului în principii active și al posibilităților de utilizare în farmacie și industria farmaceutică. Utilizarea plantelor medicinale în scop terapeutic este obiectul de studiu al fitoterapiei. In funcție de gradul de prelucrare a produselor vegetale, în scop terapeutic, sunt folosite produse vegetale ca atare sau sub formă de pulberi, produse vegetale prelucrate prin extracție sau substanțe active izolate, în stare pură.

Produsele vegetale ca atare se prelucrează de către pacienți sub formă de ceaiuri. In acest scop se utilizează un singur produs:

- *flori* (floare de tei, floare de mușețel);
- *frunze* (frunză de anghinare, frunză de izmă bună);
- *rădăcini* (rădăcină de valeriana, rădăcină de ciubotica cucului).

Cel mai frecvent însă, se utilizează (tot sub formă de ceaiuri) amestecuri de produse vegetale, mărunțite potrivit și cunoscute sub numele de ceaiuri medicinale sau specii.

Produsele vegetale sub formă de pulberi reprezintă o formă mai pretențioasă decât speciile. Părțile de plantă utilizate vor fi uscate și pulverizate; conținutul în principii active va fi exact determinat așa ca în pulberile următoare:

- pulbere de frunză de mătrăgună;
- pulbere titrată de degețel roșu;
- pulbere de rădăcină de ipeca;
- pulbere de opiu;
- pulbere de opiu și ipeca.

Scanned with OKEN Scanner

Pulberile vegetale sunt incluse în preparate farmaceutice de tipul: pulberi compuse, capsule operculate, comprimate (ex. comprimatele de degeţel roşu).

Produsele vegetale prelucrate prin extracţie conduc la obţinerea soluţiilor extractive apoase, a tincturilor şi a extractelor. Soluţiile extractive apoase sunt preparate magistrale iar tincturile şi extractele se realizează în industrie. Acestea din urmă se caracterizează prin prezenţa unui total de principii active aduse la un anumit grad de puritate numit fitocomplex. Tincturile şi extractele sunt incluse în preparate magistrale şi în specialităţi farmaceutice industriale. Sub această formă (specialităţi) sunt valorificate extracte din numeroase plante (anghinara, brânduşa de toamnă, păducelul, rostopasca, valeriana).

Substanţele active izolate, în stare pură din plante. Varietatea mare în calitatea materialului vegetal, dependenţa de perioadele de vegetaţie şi incidenţa cu variaţii extreme ale climei sunt cauzele care au impulsionat cercetările pentru obţinerea principiilor active din cât mai multe plante medicinale. Se utilizează în terapeutică digitalina şi digoxina izolate din specii de digitala, chinina din scoarţa arborelui de china etc.

Există însă situaţii când substanţa activă izolată în stare pură s-a dovedit mai puţin eficientă terapeutic decât fitocomplexul preparat sub formă de tinctură sau extract. La activitatea terapeutică a fitocomplexului, alături de substanţa principală participă toate principiile active şi uneori chiar substanţele balast care măresc sau prelungesc efectul terapeutic.

Materii prime de origine animală

Aceste materii prime, după gradul de prelucrare, sunt reprezentate de organe, extracte din organe şi ţesuturi sau substanţe pure extrase.

Terapia cu organe şi ţesuturi se numeşte opoterapie iar preparatele utilizate se numesc opoterapice. Din categoria preparatelor opoterapice fac parte extractele (de ex. extractul de ficat care a fost mult utilizat pentru acţiunea antianemică, pulberea de hipofiză posterioară care este utilizată şi astăzi în tratamentul diabetului insipid).

Scanned with OKEN Scanner

Bila de bou prelucrată prin extracție, purificată și uscată (Fel tauri siccum) este utilizată în preparatele farmaceutice care stimulează fluxul biliar.

Prin extracție se obține o serie de enzime cum sunt:

- pancreatina care este un produs enzimatic purificat, obținut din pancreasul de mamifere;
- pepsina este o enzimă proteolitică obținută din mucoasă gastrică proaspătă de porcine sau bovine.

Cu un grad mai mare de puritate sunt preparate enzimele: tripsina (enzimă proteolitică obținută din pancreasul de mamifere), chimotripsina (obținută prin activarea chimotripsinogenului secretat de pancreasul de bovine).

Tehnologii pretențioase au permis extracția și purificarea unor hormoni utilizați în terapeutică, cum sunt ACTH (hormon polipeptidic secretat de lobul anterior al hipofizei și produs la noi în țară prin adsorbție-eluție pe oxicelulză), insulina, calcitonina.

Materiile prime de origine microbiologică sunt reprezentate de microorganisme prelucrate prin tehnologiile de obținere a vaccinurilor sau sunt produse elaborate de microorganisme - antibioticele obținute prin biosinteză.

Materiile prime de origine minerală servesc mai ales la obținerea substanțelor auxiliare, de ex. talcul, caolinul, bentonita.

Materii prime de sinteză și semisinteză

Din această categorie fac parte majoritatea substanțelor medicamentoase utilizate în terapeutică. Substanțele naturale izolate, purificate și caracterizate fizico-chimic au servit ca modele pentru sinteză sau ca materii prime pentru semisinteză.

Moleculele substanțelor naturale cu structură simplă au fost reproduse prin sinteză. Este cazul aspirinei care se obține astăzi numai pe cale sintetică și nici nu mai este considerată substanță naturală.

Scanned with OKEN Scanner

Substanțele cu structuri complicate care nu pot fi sintetizate în condiții economice convenabile servesc ca modele pentru proiectarea de noi molecule active. Acest lucru a fost posibil prin studiul relațiilor existente între structura chimică și activitatea farmacodinamică, studiu care a dus la descoperirea grupărilor farmacofore.

Acestea sunt părți din moleculele substanțelor active, răpunzătoare de acțiunea farmaco-dinamică. De exemplu, în structura complexă a morfinei, răspunzătoare de acțiunea analgezică este o grupare alcătuită dintr-o catenă de doi atomi de carbon, cu un atom de azot la un capăt și un fenol cu oxidrilul în poziția para la celălalt (gruparea farmacoforă a morfinei). După modelul structurii acestui farmacofor, au fost sintetizate o serie de medicamente analgezice utilizate în terapie (meperidina, primidona).

In mod asemănător au fost obținute substanțe cu acțiune antispastică (propantelina), având ca model farmacoforul atropinei.

Medicamentele sintetizate după modelul farmacoforilor nu mai prezintă unele dintre efectele nedorite ale substanțelor naturale care au servit ca punct de plecare.

In procedeele de semisinteză, moleculele naturale furnizează nucleul de bază sau cel puțin o parte a structurii dorite pentru substanțele medicamentoase. Substanțe cu structură relativ simplă, obținute prin semisinteză, sunt:

- camforul, care astăzi nu se mai extrage din arborele de camfor, ci se obține prin semisinteză din pinen;
- terpinhidratul, care se prepară din esența de terebentină;
- vitamina A se obține prin semisinteză din citral.

Prin semisinteză se obțin și substanțe medicamentoase cu structură complexă cum sunt ergometrina (cuplarea acidului lisergic cu aminopropanol), vinblastina (condensarea catarantinei cu vindolina).

Scanned with OKEN Scanner

Substanțe farmaceutice auxiliare

Sunt produse naturale, semisintetice sau sintetice, fără acțiune proprie, care intră în compoziția formelor farmaceutice alături de substanțele medicamentoase. Sunt indispensabile realizării preparatelor farmaceutice.

Principalele tipuri de substanțe auxiliare sunt excipienții, vehiculele și solvenții, care intră în compoziția preparatelor farmaceutice în proporții mari, condiționând realizarea acestora. Au rolul de a dilua substanțele active, permițând dozarea și administrarea lor.

Excipienții constituie masa de consistență solidă sau moale a formei farmaceutice în care se repartizează omogen substanța medicamentoasă (supozitoare, unguente).

Vehiculele sunt substanțe lichide care permit dispersarea sau dizolvarea substanțelor medicamentoase. Constituie majoritatea masei medicamentelor lichide (picături pentru ochi, nas, ureche etc). Vehiculele care au proprietatea de a dizolva substanța activă aparțin solvenților.

Solvenții constituie masa preparatelor lichide în care se găsesc dispersate molecular substanțele active. Uneori, solvenții sunt utilizați în fazele intermediare ale preparării medicamentelor, astfel încât nu se mai regăsesc în produsul final (ex. alcoolul utilizat la obținerea extractelor uscate).

Există și substanțe auxiliare care se utilizează în cantități mici. Acestea au rolul de a ușura procesele tehnologice și de a asigura stabilitatea fizică, chimică și biologică a preparatelor farmaceutice. Unele substanțe din această categorie au rolul de a corecta gustul, mirosul și de a imprima o anumită culoare preparatelor farmaceutice.

Farmacopeea stabilește condițiile pe care trebuie să le îndeplinească substanțele farmaceutice auxiliare (cap VI. Prevederi generale). Ele trebuie astfel alese încât să nu prezinte interacțiuni nedorite între ele sau cu substanța activă, să fie lipsite de efect toxic și/sau farmacologic, să nu

Scanned with OKEN Scanner

influențeze defavorabil caracteristicile biofarmaceutice și efectul terapeutic al preparatului și, pe cât posibil, să nu interfereze dozarea sau alte determinări prevăzute.

Operații farmaceutice

Materiile prime sunt transformate în preparate farmaceutice cu ajutorul diferitelor operații.

Operațiile cu caracter general ca uscarea, mărunțirea și pulverizarea, amestecarea, dizolvarea, filtrarea și sterilizarea, sunt prezentate în acest capitol.

Operațiile specifice cum sunt granularea, comprimarea, acoperirea comprimatelor, sunt descrise fiecare la forma farmaceutică corespunzătoare.

In plus, în industria farmaceutică se aplică **tehnologii speciale** la obținerea capsulelor, a supozitoarelor, a medicamentelor de aerosolizare etc. Intr-un proces tehnologic industrial, diversele operații se desfășoară ordonat, în timp, și au ca rezultat o șarjă din medicamentul dorit.

Uscarea

Uscarea este operația de îndepărtare parțială sau totală a umidității dintr-un produs solid, lichid, sau gazos.

Produsele solide supuse uscării sunt substanțe medicamentoase, produse vegetale sau preparate care constituie etape intermediare ale fabricării medicamentelor (ex. uscarea granulatelor înaintea comprimării).

Produsele lichide care prin uscare se transformă în pulberi sunt soluții extractive obținute din produse vegetale, animale sau din culturi în urma biosintezei sau bioconversiei. Alte produse sunt plasma umană, seruri, vaccinuri sau suspensii de tulpini microbiene care trebuie păstrate mai mult timp.

Scanned with OKEN Scanner

Obiectivele uscării sunt:

- asigurarea conservării unor substanțe și a produselor vegetale (în absența umidității, multe reacții chimice, fizice și enzimatice sunt oprite sau întârziate);
- ușurința la manipulare și transport;
- obținerea unor preparate farmaceutice (extracte uscate);
- posibilitatea de prelucrare în forme farmaceutice a substanțelor cu apă de cristalizare și comprimarea granulatelor;
- ușurarea operației de pulverizare.

Factorii care influențează viteza de uscare a produselor solide sunt cei prevăzuți de formula lui Dalton:

$$V = K \frac{S\,(F-f)}{p}$$

unde:

V = viteza de vaporizare;

K = constantă care depinde de natura substanței de uscat;

S = suprafața de vaporizare;

F = tensiunea de vapori saturați la temperatura la care se află suprafața substanței de uscat;

f = tensiunea vaporilor existenți în atmosfera de deasupra substanței de uscat;

p = presiunea totală ambiantă.

Din această relație rezultă modalitățile prin care se intervine pentru mărirea vitezei de vaporizare:

- creșterea valorii lui F prin încălzire;
- mărirea diferenței F-f prin reducerea valorii lui f în cazul îndepărtării vaporilor formați deasupra substanței;
- reducerea presiunii prin realizarea unei presiuni scăzute (vidul creat de o pompă).

Metodele de uscare se aleg în funcție de natura produsului, sensibilitatea principiilor active conținute la căldură și la oxigenul din aer, gradul de deshidratare urmărit.

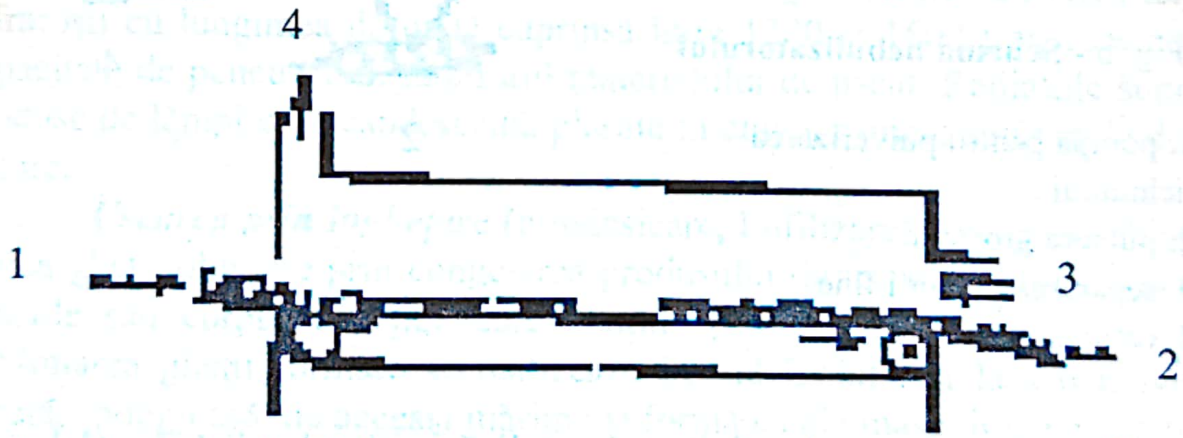
Scanned with OKEN Scanner

Uscarea în aer liber este cea mai simplă metodă și constă în expunerea la o temperatură de 20-30° a produselor (substanțe, plante) pe coli de hârtie, pe pânză sau pe rețele de sârmă în strat subțire.

Uscarea prin căldură stă la baza majorității acestor procedee. Căldura necesară uscării se transmite prin *convecție*, *conductibilitate* sau *iradiere*.

Uscarea prin convecție se realizează cu ajutorul aerului uscat și cald care cedează caloriile sale produselor cu care vine în contact, vaporizând apa care le impregnează. Dispozitivele de uscare care funcționează pe acest principiu sunt:

- etuvele și dulapurile uscătoare, în care nu se exercită o acțiune mecanică asupra materialelor supuse uscării;
- uscătoarele cu bandă (fig. de mai jos) și uscătoarele care funcționează prin fluidizare, folosesc mișcarea pe o bandă, respectiv o mișcare turbionară a materialului de uscat.



Schema uscătorului cu bandă

1. produs supus uscării
2. produs uscat
3. aer uscat cald
4. aer umed

Scanned with OKEN Scanner

- uscătoare prin pulverizare (nebulizare) în care produsul lichid este dispersat sub formă de particule foarte fine într-o cameră de uscare în care se introduce un curent de aer cald la 100°C (fig. alăturată).

Produsul lichid va fi transformat instantaneu în particule foarte fine de pulbere cu aspect deosebit, volum specific aparent foarte crescut, ușor de dizolvat sau de suspendat. Prin nebulizare se obțin: laptele praf pentru sugari, unele extracte vegetale și enzime.

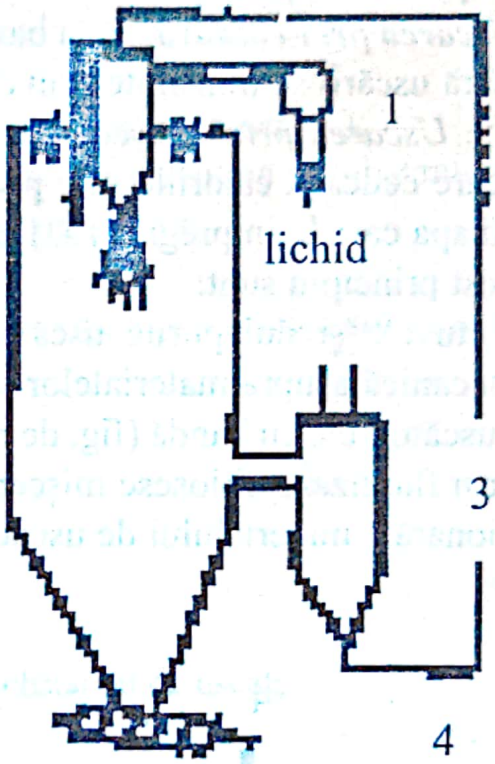


Fig. b - **Schema nebulizatorului**

1. pompa pentru pulverizarea lichidului
2. pulbere grosieră
3. separarea pulberii fine
4. reciclarea aerului

Uscarea prin conductibilitate se aplică produselor lichide. Caloriile necesare evaporării sunt transmise masei lichide printr-o suprafață încălzită care asigură conducerea căldurii. Se realizează în uscătoare cu cilindri sau valțuri.

Prin aplicarea produsului de uscat într-un strat subțire pe o suprafață încălzită, uscarea va fi suficient de rapidă, evitându-se ridicarea temperaturii și deci o alterare termică.

Scanned with OKEN Scanner

Aplicarea produsului lichid care urmează să fie uscat, se face prin imersie într-o cuvă (fig. c) sau prin stropirea cilindrilor.

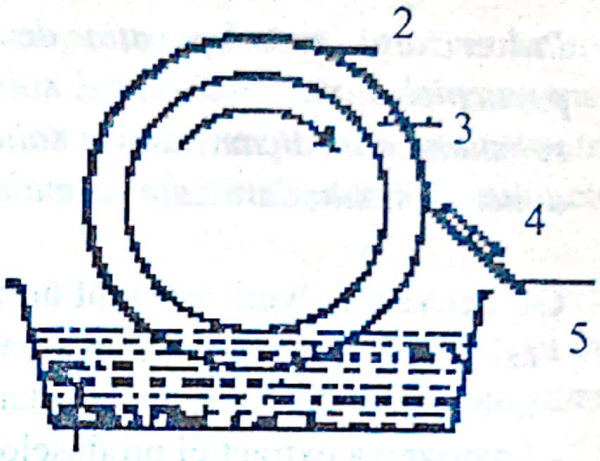


Fig. c - **Schema uscătorului cu cilindri**

1. produs lichid supus uscării
2. strat de produs etalat la suprafața cilindrului
3. suprafață încălzită
4. produs uscat
5. raclor

Uscarea prin iradiere termică utilizează energia calorică a radiațiilor infraroșii cu lungimea de undă cuprinsă între 1200 și 1600 μm, care au capacitate de penetrare în interiorul materialului de uscat. Radiațiile sunt produse de lămpi cu incandescență plasate în etuve, camere sau tunele de uscare.

Uscarea prin înghețare (criodesicare, liofilizare) constă în sublimarea gheții obținute prin congelarea produsului de uscat. Soluțiile, suspensiile sau corpurile solide care conțin apă, sunt supuse congelării. Sublimarea gheții formate se realizează în vid înaintat și lasă o masă uscată, spongioasă, de aceeași mărime și formă ca ale masei inițiale.

Dacă sunt condiționate corespunzător (în recipiente închise etanș), produsele criodesicate prezintă o stabilitate superioară, se redizolvă foarte ușor în apă rece, iar materialele biologice își păstrează activitatea.

Criodesicarea se folosește la prepararea unor vitamine, hormoni, antibiotice și la obținerea plasmei liofilizate.

Scanned with OKEN Scanner

Pulverizarea

Pulverizarea este operația de reducere mecanică a dimensiunii particulelor unei substanțe solide. In farmacie, prin pulverizare, substanțele medicamentoase solide sunt transformate în particule de dimensiuni standardizate care alcătuiesc pulberea.

Obiectivele pulverizării sunt următoarele:

- asigurarea omogenității preparatelor farmaceutice solide;
- îmbunătățirea absorbției substanțelor active;
- favorizarea extracției produselor vegetale.

In funcție de mărimea particulelor substanței, de gradul de finețe urmărit și de aparatura utilizată, operația se numește:

- *mărunțire* (sfărâmare, concasare), când se obțin fragmente cu dimensiuni cuprinse între câțiva centimetri și un milimetru; în farmacie mărunțirea se realizează la mojar, iar în industrie, cu concasoare de diferite tipuri (cu fălci, ciocane, valțuri);
- *pulverizare* (măcinare), când dimensiunea particulelor este sub un milimetru; în farmacie se realizează, prin triturare la mojar, iar în industrie, cu mori de diferite tipuri (centrifugale, cu bile, coloidale, cu jet).

Indiferent de procedeul de pulverizare aplicat unei substanțe, pulberea obținută este constituită dintr-un amestec de particule de dimensiuni diferite. Deoarece pulberile farmaceutice trebuie să fie alcătuite din particule uniforme, pulverizarea este urmată de cernere.

Cernerea este operația mecanică de separare a particulelor dintr-un amestec, cu ajutorul sitelor, de cele care au un diametru superior. Materialul care trece prin sită se numește cernut, iar cel care rămâne pe sită, refuz.

Cu ajutorul sitelor se poate realiza și o altă operație, *clasarea* (sortarea), care este o separare a particulelor dintr-un amestec, ce au dimensiuni într-un anumit interval de valori.

Scanned with OKEN Scanner

Există site pentru receptură și site industriale care se deosebesc prin mărime, dar se aseamănă prin alcătuirea lor (corpul sitei și rețeaua care formează suprafața de cernere).

FR X oficializează nouă site, fiecare permițând să se obțină un anumit grad de finețe. Numerotarea sitelor (de la I la IX) este făcută convențional, dependent de mărimea laturii interioare a ochiului exprimată în milimetri, de numărul de ochiuri pe mm^2 și de diametrul sârmei exprimat în milimetri (tabelul următor).

Gradul de finețe a unei pulberi farmaceutice se exprimă fie prin numărul sitei, ex. pulbere titrată de degețel roșu (VI), fie prin expresii ex. pulbere foarte fină, care corespunde sitei VIII sau pulbere fină, care corespunde sitei VII.

Sitele oficializate de FR X

Numărul sitei	Grad de finețe	Latura interioară a ochiului (în mm)	Numărul de ochiuri pe cm^2	Diametrul sârmei (în mm)
I	fragmente mari	6.300	1.292	2.50
II	fragmente mijlocii	4.000	3.180	1.60
III	fragmente mici	2.000	11.100	1.00
IV	pulbere groscioară	0.800	59.100	0.50
V	pulbere mijlocie	0.315	362.000	0.20
VI	pulbere semifină	0.250	595.000	0.16
VII	pulbere fină	0.160	1478.000	0.100
VIII	pulbere foarte fină	0.120	2500.000	0.080
IX	pulbere extrafină	0.080	5910.000	0.050

Scanned with OKEN Scanner

Amestecarea

Amestecarea este operația fundamentală prin care se urmărește realizarea unei distribuții uniforme a componentelor unui amestec de produse solide, semisolide, lichide sau gazoase.

Scopul operației este omogenizarea amestecului: orice doză prelevată la întâmplare trebuie să conțină toți constituenții amestecului în aceleași proporții ca în restul amestecului.

Amestecarea se aplică la obținerea majorității preparatelor farmaceutice deoarece acestea conțin de obicei mai mult decât o singură substanță activă și este necesar adaosul de substanțe auxiliare pentru realizarea acestora.

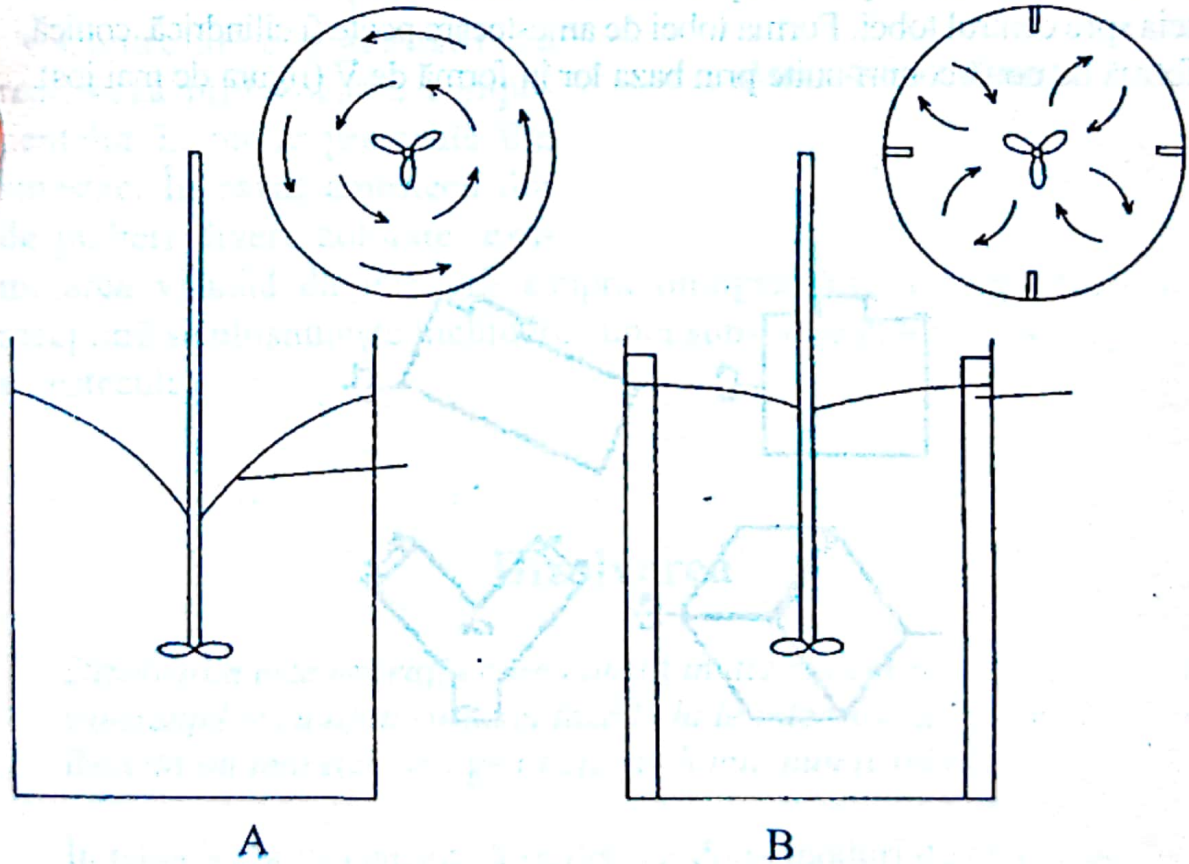
În funcție de starea fizică a constituenților produsul obținut este o soluție adevărată sau coloidală, emulsie suspensie, sau pulbere compusă. În tabelul de mai jos sunt prezentate preparatele obținute prin amestecare din produse solide sau lichide.

Tipuri de amestecuri		
Starea fizică a constituenților	**Operația de amestecare**	**Preparatul obținut**
Lichid + lichid miscibil	Amestecare	Soluție
Lichid + lichid nemiscibil	Dispersare	Emulsie
Lichid + solid solubil	Dizolvare	Soluție
Lichid + solid insolubil în cantitate mică	Dispersare	Suspensie
Lichid + solid insolubil în cantitate mare	Malaxare	Pastă
Solid + lichid în cantitate mică	Umectare	Granulate
Solid + solid	Amestecare	Amestec

Scanned with OKEN Scanner

Amestecarea lichidelor se aplică la prepararea soluțiilor (poțiuni, siropuri, soluții de uz extern), a emulsiilor și suspensiilor.

În cazul cantităților mici se recurge la mojar și pistil. Pentru cantități mari, în industrie, se utilizează agitatoare. Alegerea agitatoarelor are o mare importanță pentru realizarea unei amestecări corespunzătoare și în timp redus. Acestea sunt alcătuite dintr-un recipient de amestecare și un mijloc de amestecare acționat de o sursă de energie: rotor (agitator), curent de aer sau jetul unui lichid. Uneori se mai fixează în recipient șicane pentru a crește eficiența agitării (figura de mai jos).



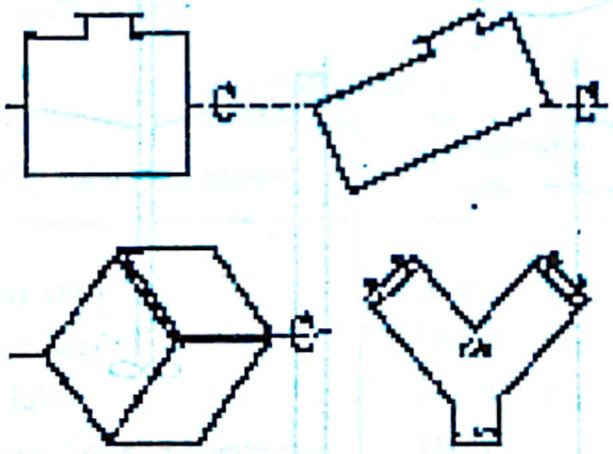
Amestecarea lichidelor în recipient fără șicane (a) și cu șicane (b)

Scanned with OKEN Scanner

Amestecarea pulberilor. În cazul pulberilor compuse (administrate ca atare), al pulberilor care se prelucrează în comprimate sau alte forme dozate, scopul amestecării este obținerea unui amestec omogen. Factorii care influențează amestecarea sunt: mărimea particulelor, densitatea lor și raportul cantitativ al componentelor.

Operația de amestecare se realizează corespunzător dacă particulele straturilor de substanță au suficient spațiu pentru a se întrepătrunde. Practic aceasta înseamnă utilizarea unor mojare mai mari pentru amestecarea la rețeptură și a unor tobe de amestecare suficient de voluminoase (în industrie) pentru a se asigura dispersarea componentelor în masa pulberii.

În tobele de amestecare utilizate în industrie amestecarea componentelor se realizează prin ridicarea pulberii până la un anumit nivel și căderea ulterioară a acesteia spre centrul tobei. Forma tobei de amestecare poate fi cilindrică, conică, sub formă de două conuri unite prin baza lor în formă de V (figura de mai jos).



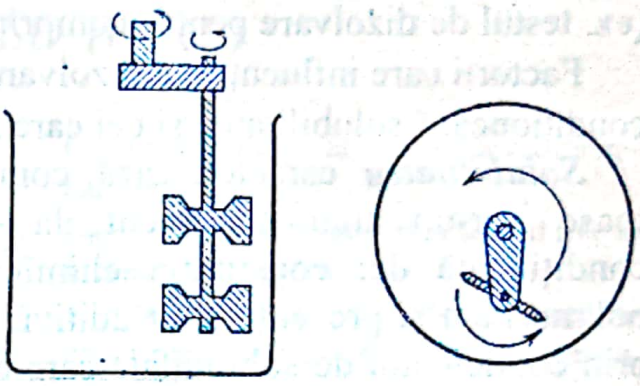
Amestecarea solidelor în tobe de amestecare

Scanned with OKEN Scanner

Tobele de amestecare sunt mobile, și se rotesc în jurul unui ax.

Tobele se umplu până la 20-30 % din volumul lor, iar turația în timpul funcționării este relativ scăzută, de 15-20 ture/min.

În industrie se utilizează și amestecătoare cu cuve fixe și sistem de agitare vertical (amestecător planetar) (figura alăturată).



Amestecător planetar

Controlul omogenității se realizează prin dozarea componentelor în probe prelevate din amestec. În cazul amestecurilor de pulberi divers colorate, examinarea vizuală dă indicații asupra omogenității, iar în practica de receptură se obișnuiește includerea unei substanțe colorate la prepararea amestecului.

Dizolvarea

Dizolvarea este operația care constă în diviziunea fizico-moleculară a substanțelor cu ajutorul unei faze lichide intermediare numită solvent. Rezultă un amestec omogen fizic și chimic numit soluție.

În tehnologia farmaceutică se disting două moduri de dizolvare:
- dizolvare simplă sau completă;
- dizolvare extractivă sau parțială, care se aplică la preparatele obținute prin extracție.

Scanned with OKEN Scanner

Procesul de dizolvare şi factorii care îl influenţează prezintă o importanţă deosebită fie că este vorba de a trece o anumită substanţă în soluţie, fie că se urmăreşte determinarea disponibilităţii unui medicament solid (ex. testul de dizolvare pentru comprimate).

Factorii care influenţează dizolvarea aparţin la două categorii: cei care condiţionează solubilitatea şi cei care intervin în viteza de dizolvare.

Solubilitatea caracterizează comportarea substanţelor medicamentoase într-un anumit solvent, la o anumită temperatură. Ea este condiţionată de: constituţia chimică a substanţei, temperatură, pH, polimorfism şi prezenţa unor aditivi. Fiecare substanţă se caracterizează prin coeficientul de solubilitate care este cantitatea maximă de substanţă care poate fi dizolvată în unitatea de volum de solvent pentru a da o soluţie saturată. Solubilitatea poate fi exprimată prin specificarea volumului solventului (în mililitri) necesar pentru a dizolva un gram de substanţă solidă sau 1 ml de substanţă lichidă la temperatura de 20±2^{0}C. Diferitele solubilităţi pot fi exprimate şi cu ajutorul unor expresii a căror semnificaţie este redată în tabelul următor, prevăzut de FR. În tabel sunt prezentate expresiile şi capacitatea de dizolvare corespunzătoare. Aceste expresii corespund unor limite destul de largi şi deşi nu prezintă exactitate, au valoare orientativă şi sunt deosebit de utile.

Exprimarea solubilităţii

Expresii folosite	**Volumul de solvent (în ml) necesar pentru a dizolva 1g substanţă solidă sau 1ml substanţă lichidă**
foarte uşor solubil	cel mult 1 ml
uşor solubil	de la 1 ml până la 10 ml
solubil	de la 10 ml până la 30 ml
puţin solubil	de la 30 ml până la 100 ml
foarte puţin solubil	de la 100 ml până la 500 ml
greu solubil	de la 500 ml până la 1000 ml
foarte greu solubil	de la 1000 ml până la 10000 ml
practic insolubil	mai mult de 10000 ml

Scanned with OKEN Scanner

Viteza de dizolvare poate fi exprimată prin relația lui Noyes și Whitney:

$$v = \frac{dc}{dt} = KSD\ (C_S - C_t)$$

în care: V = viteza de dizolvare,

$\frac{dc}{dt}$ = gradientul de concentrație (mărirea concentrației în unitatea de timp),

S = suprafața de contact solid/lichid,

D = coeficientul de difuziune,

C_S = concentrația la saturare a substanței care se dizolvă,

C_t = concentrația soluției la timpul t de la începutul dizolvării,

K = constantă care depinde de condițiile experimentale (temperatură, vâscozitate, viteza de agitare, volumul de lichid).

Din această relație rezultă că viteza de dizolvare este direct proporțională cu suprafața de contact dintre solid și lichid, cu coeficientul de difuziune (care variază cu natura substanței), cu diferența dintre concentrația la saturare și concentrația la timpul t.

În practică pot fi influențați unii factori din formulă pentru mărirea vitezei de dizolvare. Astfel:

- suprafața de contact poate fi mărită printr-o pulverizare avansată a substanței de dizolvat;
- stratul de difuziune din jurul particulelor solide poate fi micșorat prin agitare care reîmprospătează lichidul de suprafață;
- valoarea concentrației la saturare adică diferența $C_S - C_t$ se poate mări prin ridicarea temperaturii.

Scanned with OKEN Scanner

Filtrarea

Filtrarea este operația prin care se separă particulele solide în amestec cu un lichid, forțând lichidul să străbată un material poros numit filtru.

Obiectivele filtrării sunt:

- obținerea unui lichid limpede, fără particule solide amorfe, cristaline sau coloidale sau de picături lichide insolubile;
- obținerea substanței reținute de filtru;
- îndepărtarea microorganismelor dintr-o soluție apoasă care trebuie să fie sterilă (filtrare sterilizantă).

Mecanismul filtrării. Filtrarea este posibilă datorită proprietății filtrelor de a fi permeabile pentru lichide și de a reține substanțele solide. Reținerea particulelor în suspensie are loc:

- la suprafața materialului filtrant, pentru particulele cu diametru mai mare decât cel al porilor filtrului;
- în interiorul materialului filtrant, prin adsorbție în canaliculele materialului filtrant poros.

Din diversele ecuații care stabilesc viteza de filtrare (de ex. Hagen-Poisseuille) s-a tras următoarea concluzie:

$$\text{viteza de filtrare} = \frac{\text{mărimea suprafeței filtrului x diferența de presiune}}{\text{vâscozitatea x rezistența sedimentului și filtrului}}$$

Prin modificarea convenabilă a unuia sau mai multor factori din această relație se poate obține viteza de filtrare dorită în funcție de obiectivele filtrării (lichidul sau sedimentul) și de particularitățile substanței care trebuie filtrată, ale materialului filtrant și ale instalației de filtrare.

Prin *filtru* se înțelege de obicei, întreaga instalație de filtrare constituită din material filtrant, suportul pe care se fixează acest material, precum și dispozitivele anexe: sursa de presiune, agitarea etc.

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează ca materiale filtrante:
- fibre celulozice în cele mai diverse forme de prezentare (vată, țesături din bumbac, mătase, hârtie de filtru etc);
-materiale filtrante poroase (sticlă poroasă, ceramică, porțelan);
-membrane filtrante constituite mai ales din esteri ai celulozei utilizate la filtrarea sterilizantă.

O instalație de filtrare se caracterizează prin porozitatea filtrului și prin debitul asigurat în condiții determinate.

Metode de filtrare. Un lichid nu poate străbate filtrul decât acționat de o forță reprezentată prin diferența de presiune de pe cele două fețe ale fitrului. În funcție de această diferență există următoarele metode de filtrare:
- sub presiune hidrostatică;
- sub presiune scăzută;
- prin suprapresiune.

Există și alte tehnici de separare a solidelor de lichide utilizate în tehnologia farmaceutică:
- presarea, când lichidul urmărit este înglobat într-o masă apreciabilă de solid (ex. obținerea uleiurilor vegetale);
- decantarea, când diferența de densitate dintre solid și lichid permite sedimentarea solidului;
- centrifugarea.

Sterilizarea

Sterilizarea este operația de distrugere sau îndepărtare a microorganismelor vii în formă vegetativă și sporulată.

Prin *steril* se înțelege un preparat sau un material lipsit de microorganisme vii sub formă vegetativă sau sporulată, capabile să se dezvolte în condiții adecvate. Sunt supuse sterilizării substanțele medicamentoase, excipienții, unele produse farmaceutice și ambalajelor lor, spații de lucru, ustensile și părți de utilaje în cazul preparării medicamentelor injectabile, sau alte forme farmaceutice sterile.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele farmaceutice sterile sunt următoarele:

- Forme farmaceutice parenterale: injecții, perfuzii, seruri, vaccinuri, implante;
- Forme oftalmice: picături pentru ochi, unguente;
- Forme farmaceutice care se aplică pe plăgi, arsuri și pe pielea sugarilor: suspensii, emulsii, unguente, pulberi.

Metodele de sterilizare se aleg în funcție de proprietățile fizico-chimice ale produselor pentru evitarea eventualelor modificări în calitatea acestora.

FR. X prevede următoarele metode de sterilizare:

- sterilizare cu vapori de apă sub presiune;
- sterilizare prin căldură uscată;
- sterilizare prin filtrare;
- sterilizare cu gaz.

Primele două metode sunt cele mai sigure și trebuie utilizate ori de câte ori natura produsului o permite.

În cazul produselor care nu pot fi sterilizate în recipientul final se folosește *prepararea pe cale aseptică.*

Sterilizarea cu vapori de apă sub presiune. Mecanismul microbicid constă în dezorganizarea reacțiilor metabolice ale germenilor microbieni până la coagularea proteinelor. Se efectuează în autoclave încălzite din care aerul a fost în prealabil complet deplasat de vaporii de apă. Temperatura de sterilizare este de 115-120^0 iar propagarea căldurii se face prin convecție.

La autoclav se sterilizează:

- soluții și suspensii apoase de medicamente termostabile;
- instrumente și obiecte de cauciuc, materiale plastice termorezistente, sticlă;
- pânză, tifon, vată.

Sterilizarea prin căldură uscată. Mecanismul microbicid constă în denaturarea proteinelor microbiene prin oxidare cu oxigenul din aerul adus la o temperatură crescută. Sterilizarea cu aer cald se face în etuve încălzite electric la temperaturi cuprinse între 140-180^0.

Scanned with OKEN Scanner

Această metodă se aplică materialelor cu o conductibilitate termică satisfăcătoare şi care sunt termostabile:

- ustensilele, obiectele din porţelan şi sticlă;
- uleiurile vegetale, lanolina, vaselina, parafina, ceara, glicerolul, solvenţii organici nevolatili, pulberile termostabile.

Sterilizarea prin filtrare. Mecanismul sterilizării constă în îndepărtarea microorganismelor şi sporilor prin următoarele efecte:

- efect de cernere = reţinerea microorganismelor datorită diametrului redus al porilor membranei filtrante (0,22µm);
- efect de adsorbţie = fixarea microorganismelor în interiorul canalelor filtrului de profunzime.

Filtrarea sterilizantă se efectuează prin:

- filtre bacteriologice sterile confecţionate din derivaţi de celuloză, material plastic, produse sinterizate sau combinaţii ale acestora;
- membrane filtrante sterile confecţionate din polimeri sintetici sau esteri ai celulozei.

Filtrarea are loc numai sub influenţa unei diferenţe de presiune (aspirare sau presiune pozitivă).

Metoda se aplică soluţiilor apoase când nu este posibilă sterilizarea prin căldură şi pentru sterilizarea aerului.

Filtrarea sterilizantă se efectuează în condiţii aseptice, cu ustensile, recipiente şi solvenţi în prealabil sterilizaţi.

Termenul de *aseptic* descrie o stare aparent sterilă şi se referă la un spaţiu, un proces, un produs în care contaminarea poate fi exclusă datorită măsurilor luate.

Asepsia reprezintă ansamblul metodelor prin care se evită contaminarea mediului ambiant sau a unui substrat a cărui condiţie microbiologică trebuie păstrată (medicamentul, în cazul nostru).

Prepararea pe cale aseptică. Echipamentul de lucru al personalului, substanţele, solvenţii, ustensilele, recipientele trebuie sterilizate în prealabil. Toate operaţiunile se efectuează în spaţii special amenajate, de dimensiuni diferite: vitrine, boxe sau săli sterile.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda lucrului aseptic se aplică în special pulberilor injectabile, unor vaccinuri, materialelor de sutură resorbabile.

Prepararea pe cale aseptică şi sterilizarea prin filtrare se pot asocia în unele cazuri cu utilizarea unor conservanţi antimicrobieni.

Sterilizarea cu gaz. Mecanismul microbicid constă în alchilarea unor enzime şi a unor metaboliţi esenţiali ai microorganismelor.

Metoda se aplică în condiţii determinate de temperatură, durată, umiditate şi concentraţie. Gazele utilizate sunt formaldehida, oxidul de etilen şi altele.

Prin această metodă se sterilizează:

- pulberi de substanţe medicamentoase;
- materiale termosensibile (plastomeri);
- articole chirurgicale;
- anumite zone de producţie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Forme farmaceutice

Transformarea substanțelor active în forme farmaceutice este o preocupare de bază a Tehnologiei farmaceutice. Obținerea unei forme farmaceutice cu efect optim în tratarea unei anumite afecțiuni este o problemă dificilă. Substanțele medicamentoase și cele auxiliare se caracterizează prin proprietăți fizico-chimice și biofarmaceutice care trebuie bine cunoscute când se urmărește realizarea unui preparat care să prezinte biodisponibilitate maximă, efecte secundare minime și acceptabilitate din partea pacientului.

Preparatele farmaceutice oficializate care sunt prezentate în acest capitol sunt considerate modele pentru prepararea formelor farmaceutice în industrie și farmacie. În același timp, ele constituie punctul de plecare pentru crearea medicamentelor evoluate care au apărut în ultimii ani.

Dintre preparatele farmaceutice (oficializate de numeroase farmacopei din alte țări, dar nu și în FR X) prezentăm aerosolii farmaceutici, recunoscuți pentru efectele terapeutice obținute în urma administrării pe diferite căi.

Soluții

Soluțiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide care conțin una sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un amestec de solvenți; sunt destinate administrării interne sau externe.

Soluțiile se folosesc ca atare pentru a fi administrate intern, extern sau parenteral, sau servesc la prepararea altor forme farmaceutice. In acest capitol vor fi prezentate unele aspecte legate de soluțiile de uz intern, iar soluțiile injectabile și cele oftalmice, care au caracteristici aparte, sunt prezentate la „Preparate injectabile" și respectiv „Picături pentru ochi".

Soluțiile care rezultă din dizolvarea unei singure substanțe într-un anumit solvent se numesc soluții simple, iar cele constituite din două sau mai multe substanțe active dizolvate într-un solvent sau într-un vehicul format din mai multe componente lichide se numesc soluții compuse.

Soluțiile sunt constituite din substanțe active medicamentoase, solvenți și substanțe auxiliare.

Substanțele medicamentoase solide constituie principalele componente ale soluțiilor deoarece ele imprimă acțiunea terapeutică. Structura chimică a substanțelor determină o serie de caracteristici, dintre care solubilitatea este cea mai importantă. Astfel sărurile minerale și organice sunt în majoritatea lor solubile în apă și insolubile în hidrocarburi, uleiuri, cloroform, eter. Derivații aromatici, fenolii, hidrocarburile, uleiurile volatile sunt substanțe solubile în cloroform, eter și insolubile în apă.

Solventul (dizolvantul) dizolvă substanțele active. Solvenții sunt în general de consistență lichidă: apa, alcoolul, glicerolul, uleiurile vegetale. In legătură cu solvenții, farmacopeea precizează înțelesul următorilor termeni:

„apă" = apa distilată;

„apă pentru preparate injectabile" = apa distilată pentru preparate injectabile;

„apă proaspăt fiartă și răcită" = apa distilată fiartă timp de 3-5 minute și răcită la temperatura camerei;

Scanned with OKEN Scanner

„alcool" = alcool etilic de 96°;
„alcool diluat" = alcool etilic de 70°;
„eter" = eter etilic.

In compoziția soluțiilor intră și substanțe auxiliare: solubilizanți, agenți pentru corectarea gustului, mirosului și pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni potriviți.

Preparare. Soluțiile se prepară prin dizolvarea substanțelor active în solventul prevăzut și completarea la masa specificată (m/m). După dizolvare, dacă este cazul, soluțiile se filtrează.

Ordinea și modul de dizolvare se efectuează în funcție de natura și proprietățile substanțelor active; substanțele volatile sau substanțele cu miros puternic se adaugă la sfârșit.

Soluțiile medicamentoase sunt lichide limpezi cu mirosul, culoarea și gustul caracteristice componentelor.

Soluțiile se păstrează în recipiente bine închise.

Soluții medicamentoase pentru administrare orală

Preparatele lichide (emulsii, suspensii), dar mai ales soluțiile, se pretează la o posologie individualizată. Sunt avantajați în primul rând copiii și bătrânii pentru care dozele de medicament lichid se adaptează masei corporale precum și dozajului progresiv sau regresiv când este nevoie.

Preparatele lichide multidoză se administrează în volume diferite în funcție de natura substanțelor active.

Administrarea sub formă de picături pentru soluțiile substanțelor puternic active. În acest scop se poate utiliza picătorul clasic sau instilatorul (in stilla = în picături). Unele specialități sunt prevăzute cu sisteme de picurare din sticlă sau material plastic, independente sau atașate la dopul flaconului. În funcție de calibrul acestora este stabilită posologia.

Administrarea cu linguriță speciale sau alte ustensile gradate. Acestea asigură o dozare exactă pentru soluțiile cu substanțe puternic active sau a căror densitate este sensibil diferită față de densitatea apei. Atât linguriţele

Scanned with OKEN Scanner

cât şi ustensilele (de obicei cilindri din material plastic) prezintă diviziuni care permit fracţionarea dozelor conform schemei de tratament. Capacitatea lor este de obicei de 5 ml, dar poate fi şi mai mare.

Administrarea cu măsuri aproximative: lingura, linguriţa. In acest caz se ţine seama că:

- linguriţa corespunde unui volum de aproximativ 5 ml apă;
- lingura de desert corespunde unui volum de aproximativ 10 ml apă;
- lingura de supă corespunde unui volum de aproximativ 15 ml apă.

Uneori medicamentele lichide se administrează cu paharul de lichior, vin sau apă.

Preparatele unidoză sunt condiţionate în:

- fiole buvabile, de obicei efilate la ambele capete şi colorate pentru a nu fi confundate cu injecţiile;
- flacoane de capacitate mică (5-10 ml) prevăzute cu dopuri de cauciuc sau plastic; în cazul substanţelor sensibile, substanţa activă este plasată în dopul flaconului şi se dizolvă în solventul din flacon în momentul administrării;
- plicuri metalice sau din material plastic termosudate.

Preparatele unidoză sunt avantajoase datorită exactităţii dozării, utilizării simple, protejării conţinutului, identificării fiecărei doze în momentul administrării.

Emulsii

Emulsiile sunt preparate farmaceutice lichide, mai mult sau mai puţin vâscoase, constituite dintr-un sistem dispers, format din două faze lichide nemiscibile, realizat cu ajutorul unor emulgatori şi destinate administrării interne sau externe.

Faza dispersată se numeste faza internă sau discontinuă. Faza dispersantă (mediu de dispersie) se numeşte fază externă sau continuă. Una din faze este un lichid polar, de obicei apa sau soluţii apoase, iar cealaltă fază, un lichid nepolar, ulei.

Scanned with OKEN Scanner

Cele două faze pot forma două tipuri de emulsii: emulsii de tipul ulei în apă (U/A) în care uleiul este faza dispersată iar apa faza dispersantă şi emulsii de tipul apă în ulei (A/U) când apa este faza dispersată şi uleiul faza dispersantă.

Agitarea împreună a două lichide nemiscibile determină dispersarea temporară a unuia în celalalt, dar creşterea suprafeţei de separare dintre faze determină o creştere a energiei libere superficiale. Micşorarea instabilităţii termodinamice se face prin unirea particulelor, coalescenţa şi separarea fazelor.

Obiectivul emulsionării farmaceutice constă în creşterea gradului de dispersie a fazei emulsionate, iar menţinerea sistemului în această stare se poate face prin reducerea tensiunii interfaciale, prin adăugarea unui emulgator.

În compoziţia emulsiilor intră şi substanţe auxiliare: antioxidanţi, stabilizanţi, agenţi pentru creşterea vâscozităţii, conservanţi antimocrobieni potriviţi.

Prepararea emulsiilor se realizează prin operaţia de emulsionare care se desfăsoară astfel:

- divizarea fazei interne, formată la început din picături mari; sub acţiunea forţei de forfecare se alungeşte treptat sub forma unui fir subţire care apoi se divizează în particule distanţate la intervale regulate şi de mărimi mult reduse faţă de mărimea iniţială (fig. de mai jos)

Mecanismul formării particulelor

- stabilizarea, când emulgatorul, prin formare de film la suprafaţa de separare a fazelor puternic mărită, stabilizează dispersia formată.

In plan tehnic, prepararea emulsiilor se realizează prin dispersarea fazei interne în faza externă prin agitare mecanică. In cele două faze sunt dizolvaţi şi dispersaţi ceilalţi constituienţi ai emulsiilor. Operaţia se desfăşoară la o temperatură optimă pentru constituenţii emulsiei. Urmează omogenizarea în omogenizatoare de diferite tipuri când se obţine o reducere a mărimii particulelor şi uniformizarea dimensiunii lor.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietăți. Emulsiile au un aspect lăptos și omogen. Culoarea, mirosul și gustul sunt caracteristice componentelor. Diluate cu faza externă, în proporție de 1:10, emulsiile trebuie să rămână omogene (examinare cu lupa 4,5x).

Întrebuințări. Emulsiile de *uz intern* constituie un mod avantajos de administrare a uleiurilor medicinale sau a altor produse lipofile al căror gust neplăcut este astfel mascat.

Incorporate în emulsii de tipul U/A, unele medicamente (vitamine liposolubile) sunt mai ușor absorbite decât sub formă de soluții uleioase.

Emulsiile lichide *aplicate local*, prezintă acțiune de curățire și emolientă a pielii (tipul A/U), iar cele de tipul U/A sunt lavabile.

Emulsiile *parenterale* intravenoase corectează carențele lipidice de tip deosebit (carențe în acizi grași) și furnizează energie organismului debilitat.

Sistemul dispers reprezentat de emulsiile fluide poate fi întâlnit și în cadrul altor forme farmaceutice de consistență semisolidă - unguente de tip emulsie sau de consistență solidă - supozitoare și pilule de tip emulsie.

Suspensii

Suspensiile sunt preparate farmaceutice lichide, constituite din una sau mai multe substanțe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid și destinate administrării interne sau externe.

Substanțele solide insolubile constiuie faza internă (faza dispersată, discontinuă). Mediul de dispersie poate fi *apa* sau lichide miscibile cu apa și *ulei* - uleiuri vegetale, ulei de parafină sau substanțe miscibile cu uleiurile.

Suspensiile conțin și substanțe auxiliare - umectanți, agenți pentru creșterea vâscozității, agenți de floculare, coloranți, conservanți antimicrobieni potriviți. Suspensiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului sau mirosului.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul dispers caracteristic suspensiilor (substanțe active insolubile dispersate într-un mediu de dispersie) se întâlnește în cadrul unui mare număr de forme farmaceutice - preparate injectabile, picături pentru ochi, nas, ureche, unguente.

Aceste tipuri de suspensii se tratează în cadrul formelor farmaceutice respective.

Avantajele suspensiilor ca formă farmaceutică sunt următoarele:

- biodisponibilitate superioară față de preparatele solide (capsule, comprimate, drajeuri);
- posibilitatea administrării unor medicamente insolubile în concentrații ridicate;
- suspensiile constituie administrarea preferată pentru unele medicamente de uz intern în pediatrie, înlocuind preparate solide greu acceptate (comprimate, drajeuri).

Dezavantajul major al suspensiilor este instabilitatea fizică ce determină în timp creșterea cristalelor, aglomerarea particulelor, sedimentarea și cimentarea sedimentului. O parte din aceste inconveniente sunt eliminate prin utilizarea pulberilor și granulatelor destinate transformării în preparate lichide în momentul administrării. Prin adăugarea apei la aceste amestecuri, după agitare, rezultă suspensii omogene.

Prepararea suspensiilor. Substanțele solide aduse la un grad de finețe corespunzător scopului și modului de administrare, se dispersează în mediul de dispersie printr-o metodă adecvată și se completează la masa prevăzută (m/m). Această metodă, care pornește de la substanțe ca atare, este cea mai răspândită. O altă metodă de preparare constă în precipitarea substanțelor insolubile în vehicul prin modificarea pH-ului, în urma unei reacții de dublu schimb sau prin precipitare din solvenți organici.

Proprietățile suspensiilor diferă în funcție de natura și proporțiile celor două faze, natura substanțelor auxiliare, mărimea particulelor dispersate. Suspensiile sunt preparate fluide, opace, omogene după agitare. Culoarea, mirosul și gustul sunt cele caracteristice componentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Suspensiile care se aplică pe plăgi, arsuri şi pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea şi care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Suspensiile pot sedimenta în timp dar după o agitare de 1-2 minute trebuie să se dispersez şi să-şi menţină omogenitatea pe durata administrării.

Pe etichetele recipientelor care conţin suspensii trebuie să se menţioneze „A se agita înainte de administrare".

Suspensii de uz intern

Suspensii antiacide. Conţin substanţe medicamentoase cu indice terapeutic mare (hidroxid de aluminiu, oxid de magneziu, carbonat de calciu). Când sunt condiţionate în preparate multidoză, bolnavul îşi administrează doza cu mijloace de măsură ataşate flaconului (linguriţe dozatoare) sau cu lingura şi linguriţa.

Suspensii cu sulfat de bariu. Sunt suspensii concentrate şi se administrează „in dosis plena" pentru examenul radiologic al tubului digestiv. Sulfatul de bariu poate fi prelucrat şi sub formă de pulbere suspendabilă în momentul întrebuinţării.

Suspensii cu antibiotice şi chimioterapice. Dacă stabilitatea substanţelor în mediu apos este bună, acestea se prepară sub formă de suspensii lichide. Pentru antibiotice cu stabilitate limitată în mediu apos, se preferă forma de pulbere suspendabilă căreia, în momentul administrării, i se adaugă un anumit volum de apă şi se agită. Se recomandă utilizarea imediată şi păstrarea suspensiei reconstituite la rece, până la epuizarea conţinutului.

Suspensii de uz extern

Suspensiile de uz extern se numesc loţiuni, mixturi sau pensulaţii. Substanţe insolubile sunt oxid de zinc, talc, sulf iar mediu de dispersie este apa asociată (sau nu) cu alcool sau glicerol. Tipul de preparat prescris frecvent în unele afecţiuni dermatologice este loţiunea care conţine oxid de zinc, talc, glicerol şi apă în părţi egale. La aceasta se pot asocia şi alte sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanțe insolubile în apă - acid salicilic, sulf. O astfel de loțiune se poate aplica pe piele cu o pensulă (de unde denumirea pensulației) sau prin tamponare cu tampoane de vată îmbibate cu suspensia respectivă. După aplicare apa se evaporă rapid și la nivelul pielii rămâne un strat fin de pulbere cu efect antiinflamator și ușor astringent. Evaporarea apei produce o acțiune calmantă, răcoritoare. Următoarea aplicare se efectuează numai după curățirea pielii de resturile pulberii.

Gama mare de preparate cu acțiuni diverse care pot fi obținute variind natura și concentrația componentelor active și auxiliare, ușurința aplicării și îndepărtării, fac ca loțiunea să fie una din cele mai importante forme utilizate în tratamentul topic.

Siropuri

Siropurile sunt preparate farmaceutice lichide cu un conținut crescut în zahăr, de consistență vâscoasă, destinate administrării interne.

Spre deosebire de majoritatea soluțiilor, la siropuri, cantitatea de substanță dizolvată predomină față de cantitatea de solvent. Se consideră siropuri preparatele lichide cu un conținut în zahăr de cel puțin 40%.

După modul de formulare siropurile sunt:

- siropuri oficinale - în FR X sunt incluse patru siropuri (de balsam de Tolu, mătrăgună, codeină și siropul simplu);
- siropuri magistrale - preparate în farmacie după prescripții;
- specialități care se prezintă sub formă lichidă (condiționate în sticle sau flacoane) și sub formă solidă (pulberi compuse sau granulate) condiționate în flacoane sau introduse în pungi speciale bine închise (unidoză).

După compoziția lor, siropurile sunt aromatizante și medicamentoase.

Siropurile aromatizante corectează gustul amar, sărat, acru, leșios al multor medicamente. De câte ori este posibil, în preparatele lichide de uz intern, acestea se utilizează ca vehicule. Datorită gustului agreabil sunt indicate mai ales în medicația pediatrică.

Scanned with OKEN Scanner

În compoziția siropurilor intră:

- *edulcoranți*
  - ♦ oze: zaharoză, zahăr invertit, glucoză, fructoză;
  - ♦ polioli: manitol, sorbitol, glicerol, xilitol;
  - ♦ edulcoranți sintetici: zaharină, ciclamat, aspartam.
- *aromatizanți*
- *conservanți antimicrobieni potriviți*
- *solvenți*: apa, soluții de uleiuri volatile, soluții extractive, soluții ale diverselor substanțe medicamentoase.

Preparare. Siropurile se prepară prin dispersarea substanțelor active sau extractelor vegetale în soluții concentrate de zahăr sau în siropul simplu şi completarea la masa prevăzută (m/m). Dacă este necesar, siropurile se prepară prin încălzire şi se filtrează imediat în recipiente uscate de capacitate mică. Siropurile sunt lichide limpezi sau slab opalescente, cu mirosul, gustul şi culoarea substanțelor active. Se păstrează în recipiente bine închise, complet umplute, la 8-15°C.

Întrebuințările siropurilor

- Siropurile oficinale nu se eliberează ca atare ci se folosesc la prepararea rețetelor. La fel şi siropurile aromatizante.
- Siropurile magistrale şi specialitățile se administrează de către bolnav fracționate în doze cu: linguriță, lingura de supă.
- Granulatele şi pulberile pentru siropuri
  - ♦ Preparate solide multidoză: în momentul utilizării se adaugă o cantitate determinată de apă şi prin agitare se obține o soluție sau o suspensie care se administrează cu linguriță sau ustensilele gradate care însoțesc flaconul.
  - ♦ Dozele unitare de pulbere sau granulate se dispersează în apă înainte de întrebuințare.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate injectabile

Preparatele injectabile sunt soluții, suspensii, emulsii sterile sau pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă într-un solvent steril înainte de folosire; sunt repartizate în fiole sau flacoane și sunt administrate prin injectare.

Medicamentele injectabile sunt preparate sterile fluide (sau care pot ajunge astfel prin adăugarea unui lichid potrivit), condiționate în recipiente care le garantează conservarea, destinate să fie introduse în organism prin perforarea temporară a țesuturilor. Tipurile de preparate injectabile în funcție de gradul de dispersie sunt prezentate în continuare.

Soluții injectabile

Majoritatea preparatelor injectabile sunt reprezentate de soluțiile apoase. Concentrația dorită de substanță medicamentoasă se obține prin dizolvare sau prin creșterea solubilității, elementul restrictiv fiind acceptabilitatea solventului sau adjuvantului. În acest scop sunt admiși la prepararea soluțiilor injectabile:

- solvenți organici: propilenglicol și macrogol 300 (până la 50%), etanol (până la 20%), alcool benzilic (până la 6%, dar nu se injectează la copii);
- tensioactivi: polisorbat 60 sau 80, poloxalcool (1-5%).

Soluțiile injectabile apoase prezintă avantajul adaptării caracteristicilor lor la condițiile fiziologice ale mediului intern prin:

- izotonizare care se realizează prin adaos de clorură de sodiu, glucoză, manitol;
- izohidrie - ajustarea pH-ului la valori apropiate de 7,4.

Există cazuri când este imposibilă satisfacerea acestor două deziderate. De exemplu când soluțiile de substanțe active sunt hipertonice sau când proprietățile chimice sau solubilitatea substanțelor nu permit ajustarea pH-ului la valori fiziologice.

Scanned with OKEN Scanner

Unele substanțe medicamentoase nu sunt stabile în mediul apos. Pentru a li se asigura stabilitatea se recurge la:

- îndepărtarea oxigenului din soluție prin barbotare de gaze inerte (oxigen, azot) în timpul procesului de fabricație;
- adaosul de antioxidanți: sulfit de sodiu, acid ascorbic;
- ajustarea pH-ului la valori care asigură stabilitatea;
- înlocuirea parțială a apei cu solvenți organici pentru evitarea hidrolizei.

Prepararea. Soluțiile injectabile și toate preparatele parenterale se prepară în spații special amenajate în care se evită contaminarea materiilor prime și a produselor în timpul lucrului. Principalele faze ale preparării sunt:

- obținerea soluțiilor și filtrarea lor;
- introducerea soluțiilor în fiole (mai rar în flacoane) și închiderea acestora;
- sterilizarea.

Soluțiile injectabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie. Culoarea lor este în funcție de natura substanței și a solventului.

Suspensii injectabile

O substanță medicamentoasă destinată administrării parenterale se prelucrează sub formă de suspensie când:

- este insolubilă în apă, iar soluțiile sale în solvenți neapoși nu sunt acceptate pentru uz parenteral;
- se urmărește o acțiune prelungită.

Mediul de dispersie obișnuit este apa, dar se prepară și suspensii uleioase. Cele mai cunoscute preparate sunt suspensiile cu insulină, ACTH și unele antibiotice.

Procedeele de obținere a suspensiilor injectabile sunt dispersarea și precipitarea (suspensii de cristale). Prin asocieri bine alese ale diferitelor tipuri de cristale se pot realiza suspensii cu acțiune rapidă (insulina cristalizată), intermediară (Novo semilente) sau cu acțiune prelungită (Novolente). Mărimea particulelor la suspensii injectabile este de 0,10 - 10μm.

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea suspensiilor se efectuează prin metoda lucrului aseptic (nu se filtrează, nu se sterilizează):

Emulsii injectabile. Numărul lor este încă restrâns - există emulsii cu secobarbital, tiopental, diazepam, de uz intramuscular.

Pulberi injectabile

Când substanța medicamentoasă destinată administrării parenterale este instabilă în mediu apos și are proprietăți care fac improprie suspendarea, se condiționează sub formă de pulbere uscată. Pulberile pentru injecții sunt constituite din substanța activă; uneori se impune adaosul de substanțe auxiliare. Un exemplu de substanță auxiliară este manitolul, care poate servi ca izotonizant după dizolvarea pulberii sau pentru asigurarea unei structuri poroase în timpul liofilizării (dacă pulberea a fost obținută prin acest procedeu). Alte procedee pentru obținerea pulberilor injectabile sunt cristalizarea și atomizarea. Pulberile se condiționează în flacoane de tip penicilină sau în fiole.

Condiționarea preparatelor injectabile fluide se face în fiole sau flacoane de diverse mărimi. Fiolele de exemplu au capacitatea de 1, 2, 5, 10 ml. Acestea reprezintă doze unitare. Prelevarea preparatului are loc după deschiderea fiolei care este cel mai ușor de realizat la fiolele autocasabile. La deschidere există riscul contaminării conținutului cu fragmente de sticlă - pentru înlăturarea acestui neajuns se recurge la fiole-seringi.

Preparatul lichid prelevat din fiolă sau flacon trebuie utilizat imediat.

Suspensiile injectabile, după agitare timp de 1-2 minute trebuie să fie omogene și fără reziduuri fixate pe fundul și pe gâtul recipientului (fiolă, flacon). Se administrează strict intramuscular.

Pulberile injectabile. Înaintea administrării se adaugă vehiculul cu ajutorul seringii în fiola deschisă sau prin punctionarea dopului de cauciuc al flaconului.

La pulberile pentru preparate injectabile, suspendarea în solvent se efectuează înainte de administrare; flaconul cu pulbere se agită înainte și

Scanned with OKEN Scanner

după introducerea solventului respectiv. Vehiculul poate fi apa pentru injecţii, o soluţie izotonică (în general de clorură de sodiu), sau o soluţie cu un anestezic (lidocaina) care evită durerea în cazul injectării unor soluţii concentrate (se utilizează numai pentru calea intramusculară).

Exemple de soluţii obţinute prin dizolvare în flacoane: penicilină G sodică sau potasică, meticilina, cloxacilina; suspensii: procainpenicilina, benzatinbenzilpenicilina.

Preparate perfuzabile

Preparatele perfuzabile sunt soluţii apoase sau emulsii ulei în apă, izotonice, sterile şi apirogene care se administrează intravenos în volume de 100 ml sau mai mari, cu ajutorul unui dispozitiv de perfuzare.

Utilizarea perfuziilor a permis salvarea vieţii multor bolnavi aflaţi în stare critică, datorită efectului sistemic direct şi a posibilităţii de asigurare a unui nivel sanguin dorit al medicamentelor perfuzate.

În funcţie de scopul terapeutic urmărit, formele perfuzabile se grupează în:

- perfuzii pentru restabilirea echilibrului hidroelectrolitic;
- perfuzii cu substanţe energetice;
- perfuzii folosite în metabolismul reconstituant;
- perfuzii pentru nutriţie parenterală;
- perfuzii cu preparate de sânge şi înlocuitori de plasmă;
- perfuzii medicamentoase.

Preparare. Perfuziile se obţin în industrie, laboratoare şi în farmaciile spitaliceşti, prin respectarea regulilor de la preparatele injectabile, cu anumite particularităţi determinate de volumele mari de soluţie cu care se lucrează. Perfuziile se prepară numai cu apă ca dizolvant, iar substanţele sunt dispersate molecular, coloidal şi mai rar sub formă de emulsie.

Introducerea unor cantităţi mari de soluţii în circuitul sanguin fără perturbări, presupune realizarea unor soluţii cu proprietăţi fizico-chimice cât

Scanned with OKEN Scanner

mai apropriate de cele ale sângelui. De aceea perfuziile se izotonizează și, în funcție de substanțele medicamentoase se aduc la pH apropiat de 7,4 și la o compoziție ionică cât mai apropriată de lichidele organismului. Pentru condiționarea perfuziilor se utilizează recipiente din sticlă și din plastomeri, suple sau rigide.

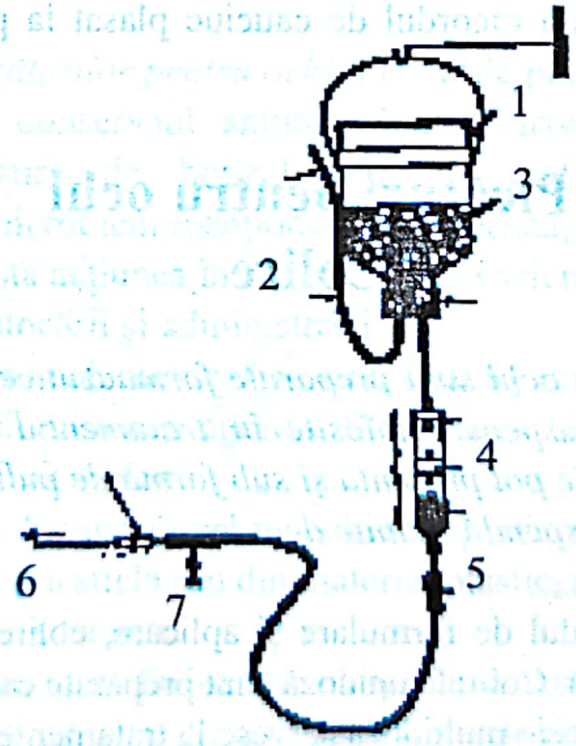
Flacoanele de sticlă au o capacitate de 100-1000 ml, cu pereții groși pentru a rezista la sterilizare. Sistemul de închidere a flacoanelor trebuie să asigure o etanșeitate perfectă care se realizează cu dopuri de cauciuc, capsule de aluminiu care se aplică prin înșurubare și prin garnituri metalice aplicate prin presare.

Soluțiile perfuzabile trebuie să fie limpezi, practic lipsite de particule în suspensie.

Emulsiile perfuzabile, după agitare, trebuie să aibă un aspect omogen și nu trebuie să prezinte nici un semn de separare a fazelor.

Administrarea perfuziilor se face numai în spital sub control medical.

În figura alăturată este prezentată schematic alcătuirea unui aparat de perfuzare.



Scanned with OKEN Scanner

Flacoanele de sticlă sau plastic (1) se suspendă ca să permită scurgerea conținutului prin gravitație. Scurgerea este favorizată și de aerul care pătrunde în flacon printr-un tub atașat de un trocar care perforează dopul (2). Tot prin intermediul unui trocar (3) flaconul este pus în legătură cu tubul de perfuzie care este prevăzut cu o clemă de reglare a vitezei de picurare (5) și un dispozitiv de picurare plasat într-o „cameră" transparentă (4). La capătul inferior al tubului de perfuzie se adaptează un ac (6) pentru introducerea în venă. Unele tuburi de perfuzie sunt prevăzute la partea inferioară cu un racord de cauciuc, în care se poate introduce acul unei seringi ce conține alte soluții medicamentoase (7).

Viteza de scurgere a lichidului trebuie stabilită după un anumit grafic care precizează numărul de ml sau picături pe minut, precum și timpul total de administrare.

Perfuziile se prescriu în mai multe scopuri așa cum este prezentat la clasificare. Ele pot servi în unele cazuri ca vehicule pentru alte medicamente, mai ales antibiotice dar și medicamente din alte grupe (ex. trinitrat de gliceril). În acest scop, soluțiile medicamentelor sunt introduse prin injectare în flacon sau racordul de cauciuc plasat la partea inferioară a tubului de perfuzie.

Picături pentru ochi
Colire

Picăturile pentru ochi sunt preparate farmaceutice sterile sub formă de soluții sau suspensii, folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta și sub formă de pulberi sterile care se dizolvă sau se suspendă înainte de administrare.

În funcție de modul de formulare și aplicare, colirele pot fi preparate unidoză sau multidoză. Colirele unidoză sunt preparate care se administrează într-o doză unică, iar cele multidoză servesc la tratamente prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Preparare. Picăturile pentru ochi se prepară în farmacie și în industrie în condiții asemănătoare preparării volumelor mici de soluții injectabile, prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Sunt necesare spații special amenajate care au camere de preparare în care se face dizolvarea, filtrarea, condiționarea și camere anexe pentru spălarea și sterilizarea ustensilelor, vehiculelor, recipientelor de condiționare. În farmacii, colirele se prepară în boxe aseptice.

Constituenții colirelor. În afară de substanțe active se pot folosi și substanțe auxiliare: solubilizanți, izotonizanți, agenți pentru ajustarea pH-ului și pentru creșterea vâscozității, conservanți antimicrobieni potriviți.

Ca vehicul se folosește apa proaspăt fiartă și răcită, apa pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea soarelui neutralizat.

Soluțiile hipotonice se izotonizează. Substanțele active se dizolvă sau se suspendă într-un vehicul corespunzător și se completează la masa prevăzută (m/m). Picăturile pentru ochi soluții, se filtrează printr-un material filtrant adecvat (eventualele particule insolubile produc iritarea mucoasei oculare).

Sterilitatea picăturilor pentru ochi. Picăturile pentru ochi apoase multidoză conțin un conservant antimicrobian potrivit (de ex. borat de fenilmercur, clorură de benzalconiu, diacetat de clorhexidină). Conservanții antimicrobieni menționați au proprietăți bactericide și fungicide; ei își manifestă acțiunea într-o oră de la asocierea lor în preparat și o mențin pe durata stocării și administrării.

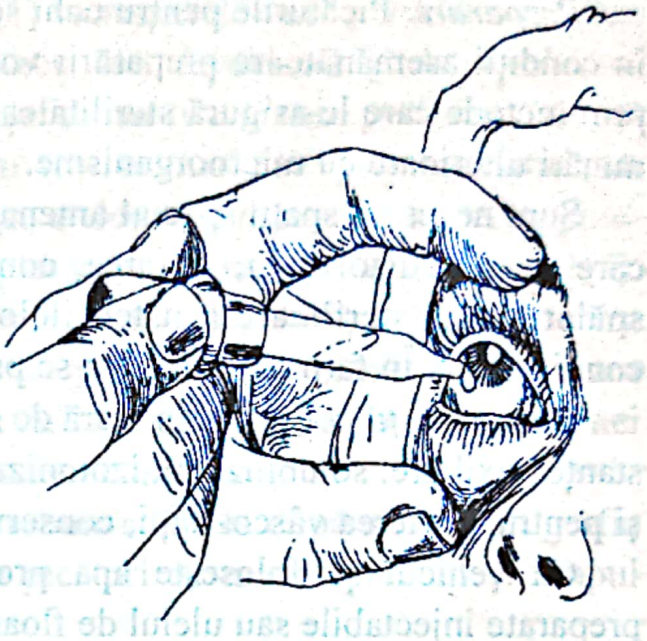
Picăturile pentru ochi unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor din monografia „Sterilizarea". Nu se admite adaosul conservanților antimicrobieni.

Condiționarea. Picăturile pentru ochi se repartizează în recipiente multidoză sau unidoză din sticlă sau din material plastic, sterile și prevăzute cu sisteme de picurare adecvate.

Recipientele trebuie să fie închise etanș. Capacitatea recipientelor trebuie să fie de cel mult 10 ml; se utilizează de obicei cele de capacitate 3-5 ml.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiune și întrebuințări.
Picăturile pentru ochi se administrează pentru acțiune locală (inflamații ale conjunctivei, corneei, leziuni, glaucom). Nu se aplică direct pe globul ocular, ci în fundul de sac conjunctival. Vârful instilatorului nu trebuie să atingă suprafața locului de aplicare și nici alte suprafețe (figura alăturată). După instilare se închide ochiul și se rotește globul ocular. Flaconul odată deschis nu va fi utilizat mai mult de 15 zile. Pe eticheta flaconului se menționează după caz: steril sau adaos de conservanți și termenul de valabilitate. Flacoanele cu suspensii se agită înainte de întrebuințare, eventualul sediment trebuie să fie ușor redispersabil. **Alte preparate lichide** care se aplică la nivelul ochiului sunt băile oculare, soluțiile pentru lentilele de contact, lacrimile artificiale.



Picături pentru nas

Picăturile pentru nas sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării pe mucoasa nazală.

Acțiunea urmărită prin aplicarea endonazală a medicamentelor este locală sau sistemică. Mucoasa nazală este situată în interiorul cavității nazale care îndeplinește o serie de funcții importante în ce privește mirosul, rezonanța, respirația și protecția. Integritatea structurii mucoasei nazale și buna ei funcționare condiționează îndeplinirea acestor funcții. Epiteliul ciliat care este primul strat al mucoasei, împreună cu mucusul care-l acoperă, alcătuiește un sistem de protecție eficient prin îndepărtarea impurităților și microorganismelor din aerul inspirat (clearence-ul mucociliar). Preparatele endonazale nu trebuie să modifice funcțiile fiziologice protectoare ale mucoasei nazale.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru o bună toleranță, medicamentele aplicate la acest nivel trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- pH-ul soluțiilor apoase trebuie să fie cuprins între 6 și 7.5; soluțiile prea acide sau prea alcaline produc iritarea sau chiar lezarea mucoasei nazale; pentru ajustarea pH-ului la valori fiziologice se folosesc sisteme tampon (fosfat monosodic/fosfat disodic sau acid citric/citrat de sodiu sub formă de soluții);
- soluțiile apoase trebuie să fie izotonice (să aibă aceeași presiune osmotică ca a mucusului) - soluțiile foarte diluate sau foarte concentrate față de mucus perturbă mișcarea cililor;
- toleranța preparatelor depinde de substanțele medicamentoase și auxiliare utilizate - se vor evita substanțele care influențează mișcarea cililor, sau care distrug epiteliul mucoasei.

Substanțele medicamentoase utilizate la prepararea picăturilor pentru nas sunt antimicrobiene (neomicina, bacitracina, polimixina, clorhexidina), decongestionante (nafazolina, efedrina), antialergice (cromoglicatul de sodiu).

Vehiculele sunt apa distilată izotonizată cu clorură de sodiu sau glucoză și uleiurile vegetale.

Prepararea picăturilor pentru nas se face prin dizolvarea, suspendarea sau emulsionarea substanțelor active în apă sau ulei de floarea soarelui neutralizat și completarea la masa prevăzută (m/m).

Condiționarea picăturilor pentru nas se face în recipiente de capacitate mică, bine închise, prevăzute cu sisteme de picurare.

Administrarea picăturilor pentru nas se face prin instilare.

Alte preparate pentru administrare endonazală sunt: spălături nazale, tampoane nazale, spray-uri, unguente, pulberi.

Scanned with OKEN Scanner

Picături pentru ureche

Picăturile pentru ureche sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării în conductul auditiv.

Avantajele administrării medicamentelor sub formă de picături sunt următoarele:

- acțiunea se instalează rapid în urma administrării unor cantități reduse de substanțe medicamentoase;
- administrarea prin instilare este ușoară, rapidă și nedureroasă.

Substanțele medicamentoase utilizate la preparare sunt antibiotice (cloramfenicol, neomicină), antiseptice (acid boric, fenol), anestezice locale (xilină, anestezină), antiinflamatoare steroidiene.

Vehiculele care servesc la dispersarea substanțelor active sunt apa, glicerolul, alcoolul diluat, propilenglicolul, uleiurile vegetale.

Prepararea picăturilor pentru ureche se efectuează prin dizolvarea, emulsionarea sau suspendarea substanțelor active într-un vehicul corespunzător, format din unul sau mai mulți solvenți, și completarea la masa prevăzută (m/m). La preparare pot fi folosiți solubilizanți, conservanți antimicrobieni potriviți.

Soluțiile apoase sunt cele mai utilizate deoarece multe din substanțele medicamentoase administrate pe această cale sunt hidrosolubile. Când se urmărește un timp de contact prelungit al preparatului apos, se mărește vâscozitatea cu ajutorul compușilor macromoleculari (agenți de vâscozitate).

pH-ul picăturilor apose pentru ureche trebuie să fie cuprins între 5,0 și 7,5. Conductul auditiv are în mod normal un pH slab acid (între 5 și 6) iar prin aplicarea unor preparate alcaline ar fi favorizată dezvoltarea infecțiilor.

Soluțiile în glicerol și propilenglicol sunt vâscoase și astfel asigură un contact susținut între preparat și suprafața conductului auditiv. Prin higro-

Scanned with OKEN Scanner

scopicitate acţionează pe cale osmotică asupra teritoriilor inflamate diminuând senzaţia de tensiune şi durere.

Substanţele insolubile se prelucrează sub formă de *suspensie* sau *emulsie*; aceste forme prezintă o acţiune prelungită comparativ cu soluţiile.

Condiţionarea picăturilor pentru ureche se face în recipiente bine închise prevăzute cu sistem de picurare, de capacitate mică (până la 10g, rar până la 25g).

Acţiunea urmărită prin aplicarea acestor preparate în conductul auditiv al urechii nelezate este locală (antiseptică, antiinflamatoare, anestezică).

Picăturile pentru ureche se administrează după o prealabilă curăţire a urechii. Lichidul care se introduce în ureche trebuie să aibă temperatura corpului pentru a evita iritarea labirintului vestibular când apare senzaţia de vârtej. In timpul aplicării instilaţiei, pacientul stă culcat cu urechea bolnavă în sus, iar după aplicare, pavilionul urechii este tras în sus şi înapoi.

Alte preparate pentru ureche sunt: băi auriculare, soluţii pentru spălături, pansamente, unguente, spray-uri, otoconuri, pudre.

Preparate obţinute prin extracţie

Preparatele obţinute prin extracţie sunt forme farmaceutice care rezultă în urma aplicării unui procedeu de extracţie asupra produselor vegetale. Extracţia are loc prin acţiunea de dizolvare selectivă a unui solvent (apă, alcool etc) asupra produsului mărunţit convenabil. Prin extracţie se obţine un total de principii active care este deseori preferat substanţelor pure izolate sau sintetizate deoarece prezintă o acţiune terapeutică superioară.

Principalele procedee de extracţie sunt macerarea, infuzarea, decocţia şi percolarea. Macerarea, infuzarea şi decocţia se aplică la extracţia cu apă, percolarea şi macerarea (în special macerarea repetată) la extracţia cu alcool de diverse concentraţii.

Alegerea metodei de extracţie se face dependent de natura produsului vegetal şi caracteristicile principiilor active, astfel încât să se asigure epuizarea avansată a produsului supus extracţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Formele farmaceutice realizate prin extracție includ atât preparate lichide, care se folosesc așa cum au fost obținute în urma extracției (macerate, infuzii, decocturi, tincturi), cât și preparate la care solventul utilizat în extracție este îndepărtat parțial sau total (extracte fluide, moi, sau uscate).

Soluții extractive apoase

Soluțiile extractive apoase sunt preparate lichide obținute prin macerarea, infuzarea sau decocția produselor vegetale cu apă. În funcție de modul de obținere pot fi: macerate, infuzii, decocturi.

Macerarea se efectuează la temperatura camerei, prin menținerea în contact a produsului vegetal cu apa un anumit timp și separarea soluției extractive (ex. macerat de semințe de in).

Infuzarea și decocția au loc la cald, decocția necesitând o temperatură de extracție mai ridicată (ex. infuzia de tei, decoctul de China).

Macerate, infuziile și decocturile sunt preparate magistrale. Ele nu se eliberează ca atare ci asociate cu substanțe medicamentoase, tincturi, siropuri în preparate magistrale lichide destinate administrării orale. Din cauza stabilității reduse, se vor elibera imediat după preparare, urmând să fie consumate în două/trei zile.

Tincturi

Tincturile sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții alcoolice, hidroalcoolice sau eteroalcoolice obținute prin extracția produselor vegetale.

Metodele de extracție aplicate pentru obținerea tincturilor sunt macerarea, macerarea repetată și percolarea. Percolarea este o metodă de extracție cu randament superior. Produsul vegetal mărunțit este plasat într-un recipient de sticlă sau porțelan numit percolator și va fi traversat de

Scanned with OKEN Scanner

solvent, care se va scurge încet de sus în jos până la realizarea concentrației cerute de principii active în tinctura recoltată.

Prepararea tincturilor poate fi realizată și în farmacie, mai ales prin macerare (tinctura de balsam de Tolu), dar majoritatea tincturilor se prepară în industrie sau în laboratoare de microproducție.

Tincturile prezintă avantajul unui conținut exact determinat în principii active. Față de soluțiile extractive apoase, concentrația în principii active și stabilitatea în timp sunt superioare.

Utilizarea tincturilor permite administrarea sigură a principiilor active conținute în produsele vegetale. Sunt incluse în prescripții magistrale lichide de uz intern (tinctura de mătrăgună). Mai rar se administrează ca atare sub formă de picături (tinctura anticolerina). Un număr restrâns de tincturi sunt incluse în preparate de uz extern (tinctura de ardei iute).

Extracte vegetale

Extractele vegetale sunt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea totală sau parțială a solventului și aducerea masei reziduale sau a pulberii la concentrația sau la consistența prevăzută.

Metodele de extracție sunt aceleași ca la tincturi, percolarea va fi executată până la epuizarea produsului vegetal. Soluțiile extractive obținute sunt supuse operației de concentrare prin care se realizează reducerea volumului inițial. Aceasta are ca urmare creșterea concentrației în principii active, mărirea stabilității în timp și ușurarea manipulării.

După consistență, extractele pot fi fluide, moi sau solide.

Extractele fluide sunt lichide limpezi, colorate, cu mirosul și gustul caracteristice produsului vegetal din care s-au preparat. 1 ml extract corespunde la 1 g plantă (ex. extractul fluid de crușin).

Extractele moi sunt preparate vâscoase, semisolide, colorate, cu aspect uniform; conțin cel mult 20% materii volatile, (ex. extractul moale de odolean).

Scanned with OKEN Scanner

Extractele uscate sunt pulberi cu aspect uniform, sub formă de lamele sau masă spongioasă care se pulverizează uşor; conţin cel mult 5% materii volatile, (ex. extract uscat de mătrăgună). Extractele se prepară în industrie şi se utilizează numai prelucrate într-o formă farmaceutică magistrală sau industrială.

Unguente

Unguentele sunt preparate farmaceutice semisolide destinate aplicării pe piele sau pe mucoase în scop terapeutic sau de protecţie; sunt constituite din excipienţi (baze de unguent) în care se pot încorpora substanţele active.

In farmacopee şi în literatura de specialitate se întâlnesc pe lângă denumirea de unguent şi alte denumiri care sunt atribuite în funcţie de anumite caracteristici privind compoziţia sau modul de folosire a preparatelor respective.

Pomezile sunt unguente de consistenţă semisolidă care se înmoaie când sunt frecate pe piele, formând un film superficial gras. Baza de unguent a unei pomezi este constituită dintr-o fază unică.

Cremele sunt unguente emulsii cu un conţinut ridicat de apă (peste 10% din masa unguentului) şi se caracterizează printr-o consistenţă mai scăzută.

Pastele sunt unguente suspensii (faza dispersată depăşeşte 25% din masa unguentului); consistenţa pastelor este crescută, nu se topesc la temperatura corpului, iar prin aplicare pe piele formează un film protector.

Preparatele destinate să apere pielea de acţiunea agresivă a unor agenţi nocivi sunt denumite **unguente de protecţie** iar cele care contribuie la îngrijirea pielii sănătoase se numesc **unguente cosmetice**.

Unguentele sunt constituite dintr-un excipient simplu sau compus, în care sunt încorporate substanţe active prin dizolvare, emulsionare sau suspendare. Compoziţia bazei de unguent influenţează cedarea substanţelor active şi acţiunea preparatului.

Scanned with OKEN Scanner

Excipienţii unguentelor sunt substanţe de origine naturală sau sintetică, constituiţi din sisteme mono sau multifazice. In funcţie de natura excipienţilor, unguentele pot prezenta proprietăţi hidrofobe sau hidrofile.

Bazele de unguent grase sunt insolubile în apă şi solubile în uleiuri. Datorită proprietăţilor hidrofobe, în general nu pot încorpora apă şi nu se pot îndepărta prin spălare cu apă. Componentele bazelor grase aparţin următoarelor categorii:

Gliceride: uleiuri, grăsimi vegetale şi animale, uleiuri hidrogenate, gliceride semisintetice. Nu se îndepărtează cu apă (nu sunt lavabile), sunt ocluzive, favorizând hidratarea pielii şi astfel penetrarea unor substanţe active.

Ceruri: din aceasta categorie cel mai important excipient este lanolina, care prin conţinutul în steroli permite încorporarea soluţiilor apoase. Lanolina este miscibilă cu vaselina şi acest amestec (unguent simplu) este frecvent folosit.

Alte ceruri: ceara de albine, cetaceu, se utilizează pentru a mări consistenţa unguentelor şi capacitatea de încorporare a apei. Cerurile sunt bine tolerate, stabile, nu sunt lavabile.

Hidrocarburi: vaselina, parafina, uleiul de parafină. Vaselina este cea mai utilizată. Incă de la preparare are consistenţa unguentelor care permite etalarea pe piele; adaosul de lanolină sau alţi emulgatori permite încorporarea apei.

Hidrocarburile bine purificate sunt tolerate de piele. Datorită inerţiei chimice nu prezintă incompatibilităţi. Aplicate pe piele, formează un strat impermeabil la apă şi aer.

Siliconii sau polisiloxanii sunt polimeri înalţi la care atomii de siliciu sunt legaţi între ei prin intermediul oxigenului: -O-Si-O-Si-O-; mai sunt prezente şi legături Si-C. Sunt utilizaţi pentru proprietăţile hidrofobe şi protejează mâinile contra noxelor. Sunt foarte stabili şi inerţi fiziologic.

Baze de unguent emulsii. Din excipienţii prezentaţi în cadrul bazelor de unguent lipofile (gliceride, ceruri, hidrocarburi, siliconi) se pot obţine emulsii prin încorporare apei soluţiilor apoase sau hidroalcoolice.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece capacitatea de încorporare a apei este scăzută pentru bazele lipofile, se impune adaosul de emulgatori. Dependent de natura acestora şi de procedeul de lucru, bazele pot conține cantități mai mici sau mai mari de apă, fie ca fază internă în cadrul emulsiilor de tip A/U, fie ca fază externă în cadrul emulsiilor U/A.

Față de bazele lipofile anhidre, bazele emulsii prezintă o serie de avantaje.în ceea ce privește etalarea pe piele, capacitatea de penetrare și cedare a substanțelor active.

Baze de unguent hidrosolubile. Sunt formate din substanțe care se dizolvă și își măresc volumul (se umflă) în prezența apei, formând geluri coloidale. Din acest motiv se numesc și hidrogeluri. Cele mai utilizate sunt gelurile de polimeri organici naturali (amidon, MC, CMC-Na, alginați) sau sintetici (carbopol, polietilenglicoli). Hidrogelurile sunt bine tolerate de piele și ușor lavabile.

Bazele de unguente, ca orice excipient, fac posibilă realizarea formei farmaceutice. În plus, bazele de unguent influențează în mare măsură efectul terapeutic al substanței medicamentoase incorporate. Din acest motiv, alegerea excipienților pentru unguente se face în funcție de stadiul afecțiunii dermatologice. De exemplu, hidrogelurile se folosesc în dermatoze inflamatorii acute iar bazele grase se aleg pentru acțiunea oclusivă în afecțiunile cronice însoțite de hipercheratoză și descuamare.

Prepararea unguentelor are în vedere natura substanțelor active și încorporarea lor în baza de unguente. O gamă largă de substanțe medicamentoase se prelucrează sub formă de unguente: antiseptice, antibiotice, vitamine, anestezice locale, corticosteroizi. În funcție de proprietățile fizico-chimice ele se încorporează în baza de unguent prin dizolvare, emulsionare sau suspendare.

Unguentele care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară cu baze de unguent cu proprietăți emulsive sau peliculogene; se folosesc metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme.

Scanned with OKEN Scanner

În farmacie, la prepararea unguentelor se utilizează capsule de porțelan pentru topirea excipienților, mojare pentru încorporarea substanțelor active (prin triturare cu pistilul).

În industrie se utilizează mojare mecanice, iar pentru corecta omogenizare a unguentelor (mai ales de tip suspensie) se apelează la turboagitatoare, mori cu valțuri sau mori coloidale.

Unguentele trebuie să aibă un aspect omogen și să prezinte culoarea și mirosul caracteristice componentelor.

Condiționarea unguentelor se face în flacoane de sticlă, porțelan, cutii din material plastic, tuburi flexibile din metal (vernisate în interior) sau tuburi din material plastic. Se păstrează la o temperatură de cel mult 25^0C.

Unguente oftalmice

Unguentele oftalmice sunt preparate farmaceutice semisolide, sterile, care se aplică pe mucoasa conjunctivală.

Prepararea unguentelor oftalmice se face în condiții aseptice cu baze liposolubile (în general), neiritante pentru mucoasa conjunctivală. Încorporarea substanțelor active se face ca la unguente.

Condiționarea în recipiente sterile, închise etanș, care conțin cel mult 10g unguent oftalmic. Se păstrează la o temperatură de cel mult 25^0C.

Prin aplicarea unguentelor oftalmice se prelungește timpul de contact cu mucoasa conjunctivală și astfel crește cantitatea de substanță absorbită. Utilizarea lor este indicată seara (pentru noapte), deoarece împiedică vederea în timpul zilei.

Scanned with OKEN Scanner

Supozitoare

Supozitoarele sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active; sunt destinate administrării pe cale rectală, vaginală sau uretrală.

Supozitoarele vaginale se mai numesc ovule sau globule, iar supozitoarele uretrale se numesc „bujiuri". Aceste trei tipuri de forme farmaceutice sunt tratate împreună datorită faptului că la obținerea lor se folosesc aceeiași excipienți și aceleași metode de preparare. Ele prezintă forme diferite. Denumirea de supozitoare continuă să fie utilizată mai ales pentru preparate solide administrate rectal.

Diferite forme de supozitoare:

Supozitoare rectale

Sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe active. Sunt administrate fie pentru efecte locale în regiunea analorectală, fie pentru efecte sistemice. Forma, volumul și consistenta lor sunt adaptate administrării pe cale rectală.

Masa unui supozitor este de 1 până la 3g (1g-la sugari, 2g-la copii și 3g-la adulți). Se preferă forma de torpilă și apoi în ordine, cilindroconică și conică.

Scanned with OKEN Scanner

Supozitoarele sunt constituite din una sau mai multe substanțe active și excipienți sau baze de supozitor.

Bazele de supozitor sunt produse solide care au capacitatea de a favoriza acțiunea substanțelor active încorporate. In funcție de caracteristicile substanțelor active și de efectul terapeutic urmărit se folosesc:

- baze de supozitor liposolubile (unt de cacao, grăsimi semisintetice neutre) care eliberează substanțele medicamentoase prin topire la temperatura rectului;
- baze de supozitor hidrosolubile (masa gelatinoasă, amestecuri de polietilienglicoli) care se dizolvă în contact cu mucusul ampulei rectale;
- baze care se dispersează prin dezagregare.

Preparare. Substanțele farmaceutice, pulverizate și cernute (dacă este necesar) se dizolvă, se emulsionează sau se suspendă în baza de supozitor. La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (diluanți, adsorbanți, agenți tensioactivi, conservanți antimicrobieni potriviți). Din această masă omogenă supozitoarele se pot obține prin turnare sau prin presare.

Supozitoarele trebuie să aibă un aspect omogen și să-și păstreze forma și consistența la temperatura camerei. In secțiune longitudinală, examinate cu lupa (4,5x), nu trebuie să prezinte aglomerări de particule, cristale sau bule de aer.

Comportamentul supozitoarelor la topire sau dizolvare este extrem de important din punct de vedere biofarmaceutic sub aspectul posibilității de absorbție a principiilor active. Prima etapă în absorbția substanțelor active administrate pe cale rectală sub formă de supozitoare este faza de fuziune sau dizolvare a excipientului, care permite eliberarea principiilor active încorporate. De aceea, supozitoarele trebuie să se topească la temperatura de 37^0 sau să se dizolve la această temperatură, în funcție de natura excipientului folosit, respectiv baze grase sau hidrosolubile.

Intrebuințări. Supozitoarele pot fi utilizate pentru acțiune mecanică, locală și sistemică.

Acțiunea mecanică se exercită excitând intestinul pe cale reflexă; în cazul supozitoarelor cu glicerină intervine și un fenomen de osmoză;

Scanned with OKEN Scanner

datorită higroscopicității glicerinei apare o exudare abundentă a mucoasei rectale, care intensifică mișcările peristaltice.

Acțiunea locală poate fi: *antihemoroidală, antipruzitară, antiinflamatorie, cicatrizantă, sicativă.*

Acțiunea sistemică se exercită după trecerea principiului activ în circulația generală. Substanțele active administrate sub formă de supozitoare ajung în marea circulație pe două căi depinzând de locul eliberării acestora la nivelul rectului. Dacă substanța activă este cedată și se menține la capătul inferior al rectului irigat de venele hemoroidale inferioare și medii, după absorbție este preluată de aceste vene și trece direct în circulația generală prin vena cavă inferioară. Dacă substanța activă este cedată în partea superioară a rectului ea va fi preluată de vena hemoroidală superioară care, prin vena portă, o conduce la ficat și de aici trece în circulația generală. Deoarece ficatul este capabil să inactiveze parțial sau total multe substanțe active, se vorbește în primul caz de ocolirea barierei hepatice.

Calea rectală este abordată pentru acțiunea sistemică atunci când există dificultăți de ingestie a medicamentului sau când acesta este inactivat de sucurile digestive. De asemenea este preferată în cazul copiilor.

Alte preparate rectale. Terapia rectală beneficiază de o serie de forme farmaceutice noi, avantajoase. Unele dintre acestea asigură cedarea substanțelor active eliminând prezența excipientului solid. Se evită astfel iritațiile ce pot fi provocate de un corp solid asupra mucoasei rectale și o serie de dezavantaje datorate excipientului (dificultăți de preparare, lipsa de stabilitate la variații de temperatură). Din această nouă grupă de preparate fac parte: capsulele gelatinoase, rectiolele (microclisme), tampoanele rectale.

Capsulele gelatinoase rectale sunt preparate elastice, lucioase, de formă aproape conică, cu lungime de 2,6 cm și diametrul bazei de 1 cm, constituite dintr-un înveliș de gelatină (sau alt polimer) și în interior se introduc lichide sau amestecuri moi care nu dizolvă gelatina.

La aplicare, capsula se umectează cu apă pentru a grabi desfacerea; eliberarea substanțelor are loc destul de rapid după dizolvarea învelișului capsulei.

Rectiolele sau microclismele sunt constituite din tuburi asemănătoare celor de unguent, suple, de material plastic, prevăzute cu o canulă obturată

Scanned with OKEN Scanner

după umplere sau închisă etanș cu un capac. La aplicare se deschide extremitatea canulei și după introducerea în rect lichidul este împins prin presarea peretelui. Conțin soluții apoase, hidroglicerinate, glucozate, emulsii sau suspensii în volume variind între 10-50 ml. Administrarea este comodă și igienică iar absorbția este rapidă și sigură.

Rectotampoanele sunt constituite din tampoane de vată de forma supozitoarelor, fixate pe o tijă flexibilă de polietilenă și inserate la bază într-un disc care fixează tamponul la baza rectului. Exteriorul tamponului este constituit dintr-un strat de alginat de sodiu sau altă substanță macromoleculară solubilă.

Înainte de folosire, tamponul se cufundă în apă pentru înmuierea stratului de acoperire. Tamponul se menține în rect de la 30 minute la 2 ore, pentru cedarea medicamentului. Se urmărește de obicei o acțiune locală prin administrarea de substanțe antiseptice, antiinflamatoare.

- *Clismele* sunt preparate farmaceutice lichide care se introduc în ampula rectală prin intermediul unei canule rectale pusă în legătură cu un recipient (irigator, flacon de material plastic). Se administrează sub formă de clisme: soluții, soluții extractive, emulsii, suspensii în volume apreciabile începând cu 100 ml. Există clisme sau spălături evacuatoare și clisme de retenție (soluții nutritive sau medicamentoase).
- *Unguentele rectale* sunt utilizate pentru acțiune locală.

Supozitoare vaginale (ovule)

Sunt preparate farmaceutice solide care conțin doze unitare din una sau mai multe substanțe medicamentoase; sunt destinate administrării pe cale vaginală. Forma, volumul și consistenta sunt adaptate administrării pe cale vaginală. In general masa unui ovul variază între 1-12g.

Ovulele sunt constituite din substanțe active și excipienți.

Excipienții pentru supozitoare vaginale se aleg în funcție de acțiunea dorită (locală, sistemică) și de proprietățile substanțelor active.

Ei se clasifică în:

- excipienți hidrosolubili (masa gelatinoasă, polietilenglicolii);
- excipienți liposolubili (unt de cacao, grăsimi semisintetice neutre).

Scanned with OKEN Scanner

Excipienţii hidrosolubili, în special masa gelatinoasă, se caracterizează printr-un timp scurt de dizolvare în secreţia vaginală, ceea ce permite o dispersare uniformă a substanţei active pe toată mucoasa vaginală şi bună aderentă pe mucoasa umedă.

Prepararea supozitoarelor vaginale comportă aceleasi faze: pregătirea excipientului, încorporarea substanţelor active şi divizarea masei în ovule. Procedeele sunt şi ele cele de la supozitoarele rectale: modelare, turnare, presare.

Supozitoarele vaginale au formă sferică sau ovoidală, masa de 2-4g (ovule preparate cu unt de cacao sau cu grăsimi semisintetice neutre) sau 5-12g (ovule preparate cu masa gelatinoasă). Acestea din urmă trebuie să fie elastice.

Aspectul şi comportamentul la topire sau dizolvare sunt la fel ca la supozitoarele rectale.

Alte preparate vaginale sunt comprimate, capsule, unguente

Comprimatele vaginale sunt de 0,5-5g şi prezintă forme diferite fată de cele de uz oral: cilindrice, plate, hexagonale convexe, rotunde, biconcave, cilindri ascuţiţi la o extremitate sau la ambele. Prezintă următoarele avantaje: permit o administrare uşoară, conţin o cantitate mare de medicament într-un volum redus, sunt uşor conservabile, se manipulează cu uşurintă, conţin şi introduc o cantitate redusă de substanţe auxiliare. Trebuie să se dizolve într-un volum mic de lichid, să difuzeze în tot vaginul, să pătrundă în vilozităţile mucoasei vaginale.

Capsulele vaginale sunt capsule moi de gelatină care conţin soluţii sau suspensii uleioase. Cedează conţinutul lor după 5-7 minute în vagin.

Unguentele vaginale: se utilizează cele cu baze tip emulsie U/A sau hidrogeluri de compuşi macromoleculari (eteri de celuloză, alginaţi, carbopol).

Medicaţia aplicată endovaginal urmăreşte efecte locale sau sistemice. Local sunt tratate vaginite de diverse etiologii cu o gamă largă de substanţe medicamentoase (antibiotice, antifungice, antiinflamatoare etc).

Terapia pe cale vaginală prezintă avantajul evitării primului pasaj hepatic, când se urmăreste un efect sistemic (hormoni-progesteron, estradiol).

Scanned with OKEN Scanner

Supozitoare uretrale (bujiuri)

Sunt preparate farmaceutice de formă cilindrică, subțiri și flexibile, ascuțite la un capăt, destinate a fi introduse în uretră. Bujiurile au lungimea de 5-10cm, diametrul de 2-7mm și masa de 2-3g.

Se prepară cu excipienți liposolubili sau hidrosolubili prin metodele prezentate la supozitoarele rectale și vaginale. Comportamentul la topire și dizolvare este la fel cu al supozitoarelor.

Aplicarea bujiurilor pentru tratamentul diferitelor afecțiuni inflamatorii sau microbiene permite dispersarea medicamentelor încorporate pe întreg canalul uretral și menținerea acestora timp suficient pentru exercitarea acțiunii pe suprafața mucoasei sau în profunzimea ei.

Pulberi

Pulberile sunt preparate farmaceutice solide alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sunt folosite ca atare sau divizate în doze unitare.

După modul de formulare se clasifică în:
- pulberi simple care conțin o singură substanță activă;
- pulberi compuse care conțin mai multe substanțe active.

Fiecare dintre acestea poate fi unidoză sau multidoză.

După calea de administrare sunt:
- pulberi pentru administrare orală;
- pulberi pentru aplicare pe piele sau pe mucoase (pudre).

Scanned with OKEN Scanner

Pulberi pentru administrarea orală

Avantajele pulberilor administrate pe cale orală sunt următoarele:

- pulberile constituite din substanțe medicamentoase solubile se dizolvă rapid în fluidul gastrointestinal (comparativ cu aceleași substanțe incluse în comprimate) favorizând astfel absorbția;
- starea solidă a pulberilor se caracterizează prin stabilitate fizico-chimică și microbiologică mărită față de preparatele lichide;
- pulberile sunt forme farmaceutice adecvate administrării substanțelor medicamentoase solide cu doze terapeutice mari; d.ex. amestecurile de substanțe antiacide își exercită efectul în doze de aproximativ 5g, dar, o asemenea cantitate este dificil de prelucrat sub formă de comprimat.

Prepararea pulberilor comportă operațiile de uscare, pulverizare, cernere, amestecare și uneori divizare. Substanțele în prealabil uscate se aduc la gradul de mărunțire prevăzut prin pulverizare și cernere, apoi se omogenizează prin amestecare. In cazul pulberilor divizate. Amestecul obținut se repartizează în doze unitare.

Pulberile trebuie să prezinte un aspect uniform și un anumit grad de finețe determinat cu ajutorul sitelor.

Pentru administrare orală se folosesc:

- pulberi multidoză care se condiționează în cutii sau borcane din care bolnavul își administrează doza prescrisă cu mijloace de măsurare alăturate recipientului (linguriță, dozatoare);
- pulberi divizate în doze unitare; acestea sunt repartizate în capsule operculate, capsule amilacee, în plicuri metalice sau din plastic, termosudate.

Scanned with OKEN Scanner

Pulberi pentru administrarea externă (pudre)

Pudrele sunt preparate farmaceutice solide alcătuite din particule uniforme ale uneia sau mai multor substanțe active, asociate cu substanțe auxiliare și care se aplică pe piele sau mucoase.

Pudrele se caracterizează printr-un grad avansat de finețe care permite o bună aderență la locul de aplicare. Pudrele se aplică pe pielea sănătoasă pentru menținerea igienei sau în scop cosmetic sau pe pielea bolnavă în scop curativ. Pudrele care se aplică pe mucoase sau pe plăgi acționează prin substanțele active conținute care se dizolvă în secrețiile acestora și prin componente care au acțiune absorbantă sicativă. In felul acesta se obține efectul dorit.

Constituenții pudrelor sunt *substanțele active* și *substanțele auxiliare*.

Substanțele active încorporate în pudre au acțiune antiseptică, d.ex.: acid boric, acid salicilic, dermatol, sulf, sulfamide, mentol) sau antibiotică (neomicină, bacitracină).

Substanțele auxiliare utilizate la prepararea pulberilor trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- grad de finețe avansat;
- aderență la pielea umedă sau uscată;
- capacitate de etalare pe piele;
- capacitate de lubrifiere;
- pH acid apropiat de cel al pielii.

Substanțele auxiliare nu au acțiune proprie dar contribuie la realizarea efectului dorit. Selecționarea lor se face în funcție de scopul terapeutic urmărit și de locul de aplicare. Frecvent se utilizează talcul, caolinul, oxidul de zinc, amidonul și derivații lui obținuți prin esterificare.

Prepararea pudrelor se efectuează prin pulverizarea avansată a componentelor și cernerea prin sita a IX-a. Pudrele care se aplică pe plăgi, arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microrganisme.

Scanned with OKEN Scanner

Condiționarea pudrelor se face în recipiente care asigură stabilitatea și permit o administrare corespunzătoare (flacoane cu capac perforat).

Administrarea pudrelor se face prin presărare pe suprafața care trebuie tratată. Alte posibilități de aplicare a pulberilor sunt insuflarea în anumite cavități (alveole dentare, nas, gât, ureche) sau pulverizarea, când pudra este inclusă într-un preparat presurizat.

Granulate

Granulatele sunt preparate farmaceutice solide constituite din particule de formă neregulată, vermiculară, cilindrică sau sferică, conțin substanțe active și substanțe auxiliare și sunt destinate administrării pe cale orală.

Prin granulare se realizează agolmcrarea amestecurilor de pulberi în particule de o anumită formă, având ca rezultat micșorarea volumului, îmbunătățirea proprietăților de curgere și a compresibilității. Pulberile pelucrate prin granulare sunt înghițite mult mai ușor, iar adaosul de aromatizanți și edulcoranți face administrarea plăcută.

După modul de formulare și administrare există mai multe tipuri de granulate: zaharuri granulate, granulate destinate preparării lichidelor pentru administrare orală. Granulatele reprezintă și faze intermediare în prepararea altor forme farmaceutice cum sunt capsulele operculate, comprimatele.

Zaharurile granulate sunt constituite în cea mai mare parte din zahăr, la care se adaugă substanțe active în proporție de 10-20% și cantități mult mai mici de aromatizanți și coloranți (admiși de Ministerul Sănătății). Substanțele medicamentoase incluse în granulate nu sunt din cele puternic active sau toxice, deoarece modul de administrare (cu linguriță sau măsurile care însoțesc recipientul) nu asigură prelevarea unor doze unitare exacte din substanța activă. Zaharurile granulate sunt mestecate și apoi înghițite. Se prelucrează sub formă de zaharuri granulate unele vitamine și săruri minerale.

Scanned with OKEN Scanner

Granulate destinate preparării lichidelor pentru administrare orală sunt: zaharuri granulate efervescente și granulate pentru siropuri.

Zaharurile granulate efervescente conțin substanțe care reacționează între ele în mediu apos și degajă dioxid de carbon. Se obțin prin amestecarea substanței active, a zahărului, bicarbonatului de sodiu și a unui acid organic (citric, tartric) urmată de granularea amestecului în condiții speciale. Granulatele efervescente se administrează numai sub formă dizolvată.

Granulatele pentru siropuri sunt preparate multidoză care conțin substanțe active puțin stabile în apă (în general antibiotice) destinate medicației pediatrice. Prelucrarea sub formă de granulate asigură stabilitatea fizico-chimică a substanțelor active încorporate. Gustul și mirosul sunt îmbunătățite prin adaosul de aromatizanți și edulcoranți. In momentul utilizării se adaugă cantitatea de apă prevăzută, se agită pentru dispersare iar preparatul lichid rezultat (soluție sau suspensie) este omogen.

Administrarea, cu măsuri atașate flaconului, asigură o prelevare corectă și sigură a dozelor. Granulatele pentru siropuri sunt preparate eficiente și bine acceptate de copii.

Granulatele reprezintă și faze intermediare pentru obținerea altor forme farmaceutice cum sunt capsulele operculate. Din această categorie fac parte granulatele acoperite.

Granulatele acoperite sunt constituite din substanțe active și substanțe auxiliare. Acoperirea se face cu unul sau mai multe straturi continue și uniforme, formate din substanțe cu rol de protecție sau cu rol de dirijare a eliberării substanței active, ca în exemplele următoare:

- granulate gastrorezistente (acoperite cu acetoftalat de celuloză) care rezistă în sucul gastric și eliberează substanța activă în sucul intestinal;
- granulate cu eliberare modificată care sunt acoperite prin procedee speciale cu substanțe care influențează viteze de eliberare a substanței medicamentoase într-un anumit loc. (figura de la pag. 112)

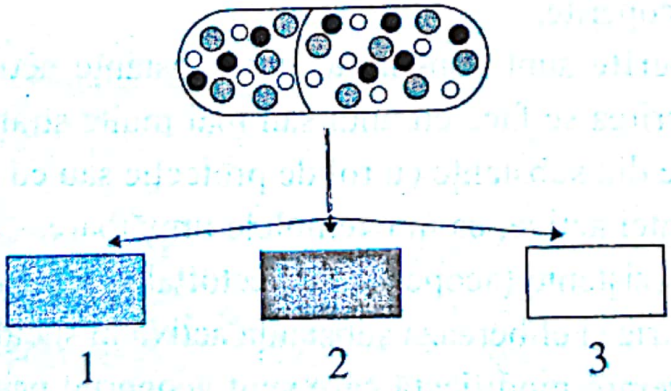
Granularea se realizează prin mai multe procedee: granulare umedă, granulare uscată și procedee speciale de granulare (în pat fluidizat).

Scanned with OKEN Scanner

Granularea umedă constă în transformarea amestecului de pulberi într-o pastă de consistenţă potrivită prin adăugarea unui lichid cu proprietăţi adezive. Masa umedă obţinută este trecută prin sită pentru a se obţine granulatele care sunt supuse uscării şi apoi uniformizării prin cernere.

Granularea uscată sau brichetarea nu recurge la adaosul de lichide. Aglomerarea pulberilor foarte fine şi uscate se realizează cu ajutorul unor maşini de comprimat speciale rezultând nişte comprimate mari numite brichete care se mărunţesc apoi la dimensiunea dorită. O altă modalitate de granulare se face prin laminarea amestecului de pulberi între doi cilindri care se rotesc în sens invers. Folia compactă rezultată va fi mărunţită convenabil.

Granularea în pat fluidizat se bazează pe formarea granulatelor prin pulverizarea lichidului de granulare pe pulberea menţinută în suspensie de un curent de aer cald. Sistemul solid-gaz format de suspensia de pulbere se comportă ca un fluid vâscos (de unde denumirea de pat fluidizat). Aparatul în care se realizează acest procedeu de granulare a fost realizat prin modificarea celui utilizat la uscare, prin introducerea sistemului de pulverizare a lichidului de granulare. Între parametrii de calitate a granulatelor ca forme farmaceutice se menţionează mărimea particulelor, timpul de dezagregare şi conţinutul în substanţe active. Se păstrează în recipiente bine închise, cele destinate păstrării granulatelor efervescente fiind prevăzute suplimentar cu substanţe deshidratante.



Granulate cu eliberare modificată din conţinutul unei capsule operculate (după Buri, 1976)
1. eliberare întârziată; 2. eliberare intermediară; 3. eliberare rapidă

Scanned with OKEN Scanner

Capsule

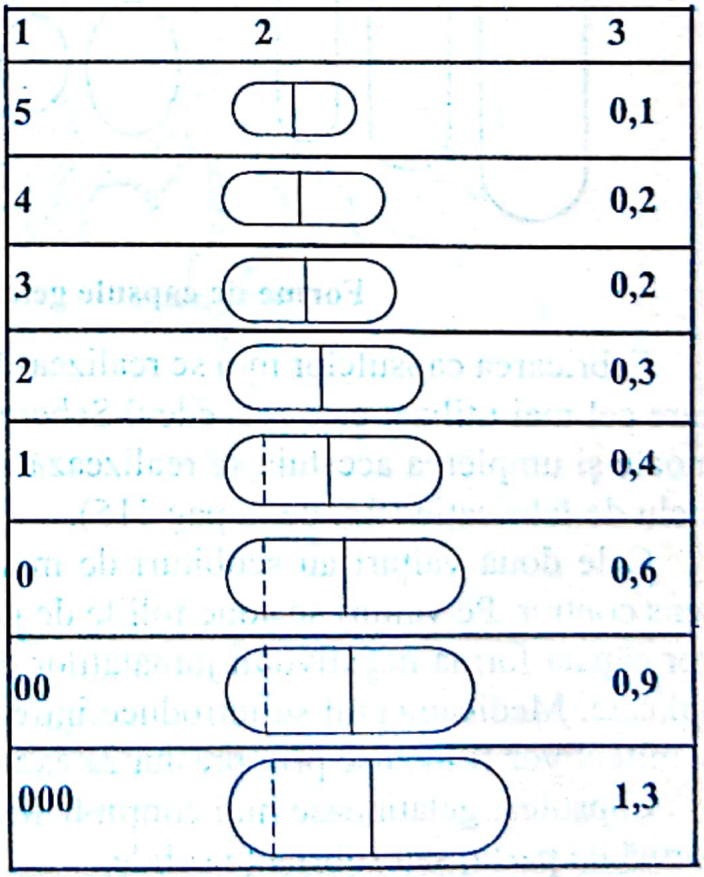
Capsulele sunt preparate farmaceutice formate din învelișuri care conțin doze unitare de substanțe active asociate sau nu cu substanțe auxiliare; sunt destinate administrării orale.

Capsulele se înghit împreună cu medicamentele pe care le conțin. Ele maschează gustul sau mirosul neplăcut al unor medicamente, sau dirijează absorbția medicamentului (capsule enterosolubile).

Există și capsule care se administrează pe alte căi cum sunt capsulele rectale sau capsulele vaginale. In funcție de natura învelișului, capsulele pot fi gelatinoase (tari și moi) sau amilacee (caşete).

Capsule gelatinoase tari (operculate) sunt preparate din gelatină, au formă de cilindri alungiți, rotunjiți la capete, care se închid prin îmbucare.

Există opt dimensiuni de capsule notate în ordinea crescătoare a capacității de la 5 la 000. Ele au rolul unor mici recipiente care conțin amestecuri de substanțe sub formă de pulberi sau granulate într-un volum care variază între 0,13-1,36 ml.



Capsule gelatinoase tari

1-numărul capsulelor după mărime;

2-reprezentarea în mărime naturală a capsulelor;

3-volumul în ml.

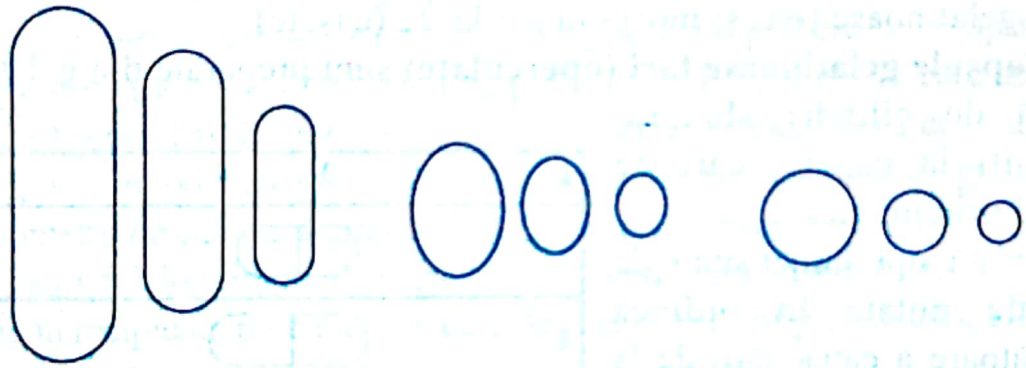
Scanned with OKEN Scanner

Capsulele operculate se fabrică în industrie şi tehnologia lor cuprinde trei faze:

- fabricarea capsulelor goale din gelatină, cu maşini, complet automatizată;
- umplerea capsulelor, care poate fi realizată automatizat în industrie sau cu ajutorul gelularelor în farmacie;
- închiderea capsulelor.

Sub formă de capsule operculate sunt condiţionate ampicilina, ciclofosfamida, oxacilina, rifampicina, clorhidratul de tetraciclină.

Capsulele gelatinoase moi sunt constituite dintr-un înveliş continuu şi moale de gelatină; au formă sferică (perle), ovală, sau de cilindri alungiţi, rotunjiţi la capete.



Forme de capsule gelatinoase moi

Fabricarea capsulelor moi se realizează prin mai multe procedee dintre care cel mai utilizat este procedeul Scherer prin care învelişul de gelatină moale şi umplerea acestuia se realizează cu aceeaşi maşină într-un singur ciclu de fabricaţie (fig. de la pag 115).

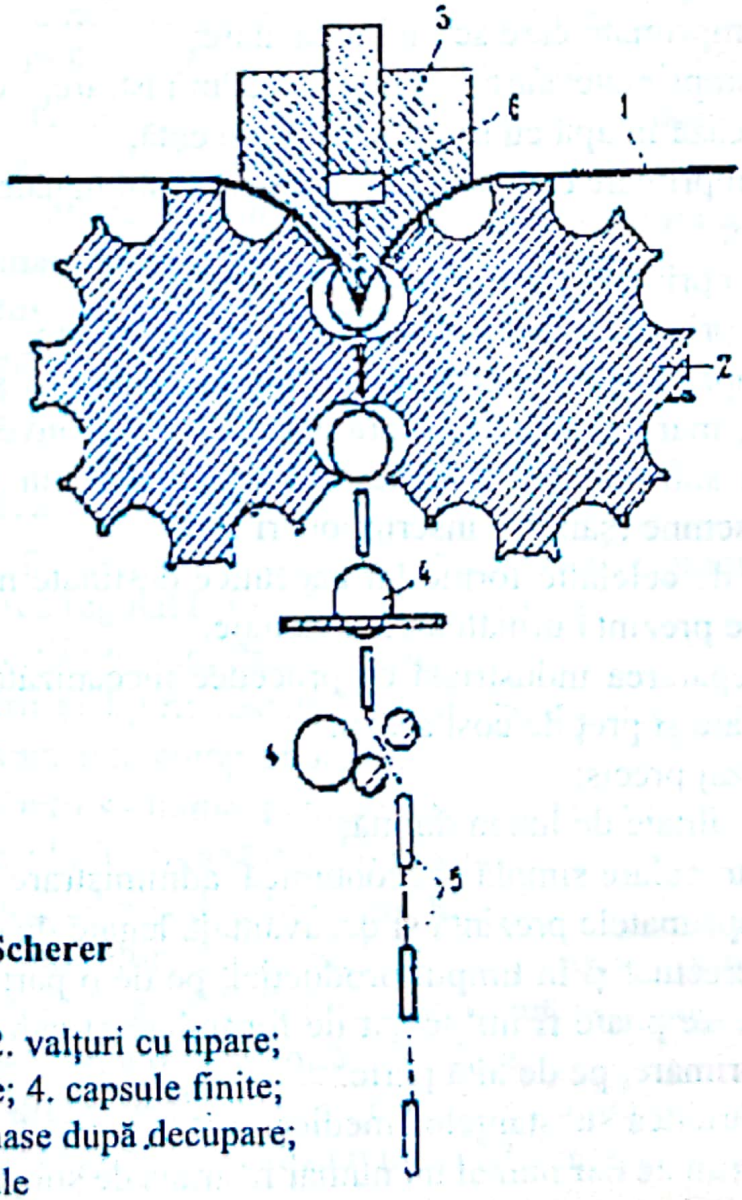
Cele două valţuri au scobituri de mărimea capsulelor şi se rotesc în sens contrar. Pe valţuri se aduc foliile de gelatină una în faţa celeilalte, ele vor căpăta forma negativului jumătăţilor de capsulă datorită unei presiuni aplicate. Medicamentul se introduce între perechile de capsule, care concomitent vor fi închise prin presiunea exercitată de valţuri.

Capsulele gelatinoase moi conţin lichide uleioase (vitamina A, E), sub formă de pastă, sau substanţe solide.

Scanned with OKEN Scanner

Capsule amilacee (caşete). Sunt preparate din amidon, au formă de cilindri plaţi ale căror diametre, puţin diferite ca mărime, permit închiderea prin suprapunere şi uşoară apăsare. Conţin substanţe sau amestecuri de substanţe sub formă de pulberi.

Capsulele amilacee servesc la condiţionarea pulberilor magistrale divizate cu miros sau gust neplăcut şi a celor colorate (albastru de metilen). In momentul administrării se recomandă înmuierea capsulei pentru scurt timp în apă, după care se aşază pe limbă şi se înghite imediat.



Schema aparatului Scherer

1. benzi de gelatină; 2. valţuri cu tipare;
3. dispozitiv de umplere; 4. capsule finite;
5. benzi de gelatină rămase după decupare;
6. conţinutul unei capsule

Scanned with OKEN Scanner

Comprimate

Comprimatele sunt preparate farmaceutice solide care conţin doze unitare din una sau mai multe substanţe active, se obţin prin comprimarea unui volum constant de substanţe active asociate sau nu cu substanţe auxiliare şi sunt destinate administrării pe cale orală.

In funcţie de modul de administrare există:

- comprimate care se înghit ca atare;
- comprimate care, înainte de administrare, se dizolvă sau se dispersează în apă cu sau fără efervescentă;
- comprimate care se menţin în gură (sublinguale şi comprimate pentru supt);
- comprimate pentru mestecat.

Comprimatele pot fi neacoperite sau acoperite.

Comprimatele neacoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, margini intacte, suprafaţă plană sau convexă, gustul, mirosul şi culoarea substanţelor folosite; pot prezenta pe una sau pe ambele feţe diferite semne (şanţuri, inscripţionări etc).

Faţă de celelalte forme farmaceutice destinate medicaţiei orale, comprimatele prezintă următoarele avantaje:

- prepararea industrială cu procedee mecanizate duce la randamente ridicate şi preţ de cost scăzut;
- dozaj precis;
- stabilitate de lungă durată;
- manipulare simplă şi economică, administrare comodă.

Comprimatele prezintă şi dezavantaje legate de controlul calităţii care trebuie efectuat şi în timpul producţiei, pe de o parte, şi de răspunsul terapeutic care poate fi influenţat de formulare şi caracteristicile procesului de comprimare, pe de altă parte.

Majoritatea substanţelor medicamentoase pot fi prelucrate sub formă de comprimate dar numai un număr restrâns de substanţe se pot comprima

Scanned with OKEN Scanner

ca atare (direct). Pentru a face posibilă comprimarea sunt necesare substanțe auxiliare și efectuarea unor operații pregătitoare (granularea).

Ca substanțe auxiliare se pot folosi:

Diluanți - substanțe solide care completează masa comprimatelor atunci când substanța activă își manifestă activitatea în doze foarte mici. Concomitent cu acțiunea diluantă ei pot indeplini și alte roluri: adsorbanți, aglutinanți, dezagreganți (de ex.: lactoza, amidonul, celuloza);

Lianți/aglutinanți - unesc în agregate mici substanțele pulverulente imprimându-le coeziunea necesară menținerii și transformării lor în comprimate. Se utilizează sub formă de soluții (lichide de granulare) în granularea umedă sau ca atare, sub formă de pulbere în granularea uscată (de ex.: soluții de amidon, gelatină, derivați de celuloză);

Dezagreganți - au rolul de a învinge forța de coeziune a materialului conferită prin comprimare și prin prezenta lianților. Prin acțiunea lor, conținutul medicamentos este eliberat în sucurile digestive după ingerarea comprimatului, sau în apă, înaintea administării (de ex: amidon, derivați de celuloză, amestecuri efervescente);

Lubrifianți - se interpun între suprafețele unor solide aflate în condiții de frecare, cu următoarele consecințe:

- îmbunătățirea proprietăților de curgere a pulberilor și granulatelor care asigură umplerea regulată și uniformă a matriței;
- egalizarea distribuirii presiunii în comprimat;
- prevenirea aderării și lipirii materialelor de poansoane și matriță, favorizând astfel evacuarea comprimatelor.

Corectori de gust și miros - numai pentru comprimatele care se mențin în gură sau cele care se administrează după o prealabilă dizolvare.

Se pot folosi coloranți admiși de Ministerul Sănătății.

Prepararea comprimatelor. Substanțele active, asociate sau nu cu substanțe auxiliare și aduse la gradul de finețe prevăzut, se omogenizează și se comprimă direct sau după o prealabilă granulare.

Comprimarea este procesul de presare exercitat asupra pulberii sau granulatelor dintr-o matriță pentru a realiza o masă aderentă, compactă, de formă predeterminată.

Scanned with OKEN Scanner

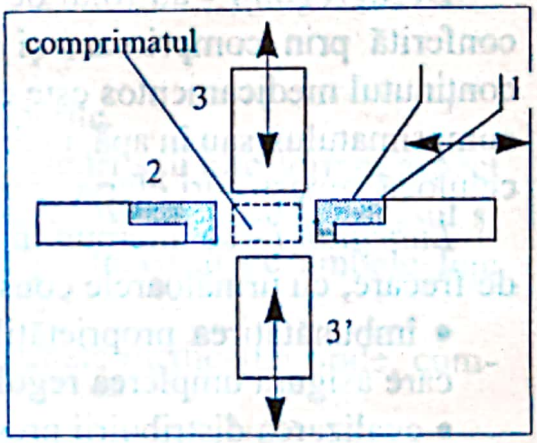
Comprimarea directă se aplică la:

- substanţele care cristalizează în sistemul cubic (clorura de sodiu, clorura de potasiu);
- substanţele medicamentoase asociate cu substanţe auxiliare care se comprimă fără dificultăţi (celuloza microcristalină).

Majoritatea substanţelor medicamentoase pot fi comprimate numai după ce au fost transformate în granulate. Amestecul pulverulent de substanţe medicamentoase şi excipienţi se granulează în scopul îmbunătăţirii curgerii şi compresibilităţii în procesul de obţinere a comprimatelor. Operaţia de granulare poate fi efectuată pe cale umedă, pe cale uscată (brichetare, compactare, laminare) şi procedee speciale (granulare în pat fluidizat).

Comprimarea se realizează cu ajutorul maşinilor de comprimat (fig. de mai jos) care au ca piese principale:

- o pâlnie sau distribuitor în care se găseşte materialul de comprimat (1);
- o matriţă, care dă forma comprimatelor (2);
- două ponsoane care exercită presiunea realizând comprimatul (3).



Indiferent de tipul de maşină, fazele comprimării sunt:

- umplerea matriţei cu material;
- comprimarea propriu-zisă;
- expulzarea comprimatului obţinut.

Maşinile de comprimat pot fi *cu excentric* sau *rotative*.

Masinile de comprimat cu excentric au pâlnia de distribuţie mobilă, matriţa fixă, iar comprimarea este realizată de poansonul superior.

Maşinile de comprimat rotative au pâlnia de distribuţie fixă, au mai multe matriţe cu număr corespunzător de poansoane care se rotesc; ambele poansoane sunt active (3, 3') .

Acoperirea comprimatelor. Prin acoperirea comprimatelor cu diferite învelişuri se urmăreşte:

- mascarea gustului şi mirosului unor medicamente;
- protejarea faţă de acţiunea agenţilor externi;
- administrarea mai plăcută şi mai uşoară;
- rezistenţă superioară la diferite solicitări mecanice;

Scanned with OKEN Scanner

• identificare ușoară;
• dirijarea dezagregării (învelișuri gastrosolubile sau enterosolubile).

Acoperirea se realizează cu zahăr, film polimeric sau cu o altă pulbere sau granulat printr-o comprimare secundară.

Comprimatele acoperite au formă de discuri sau alte forme, aspect uniform, fără pete, suprafață plană sau convexă, continuă, de obicei lucioasă, sunt albe sau colorate și pot prezenta pe una sau pe ambele fețe diferite inscripționări.

Procedee de acoperire a comprimatelor:

• cu zahăr sau drajefierea propriuzisă constă în acoperirea unor nuclee obținute prin comprimare cu un strat constituit în principal din zahăr;
• cu film polimeric, alternativă modernă a procedeului de acoperire cu zahăr;
• prin comprimare (drajefiere uscată sau prin presare) implică transferul unor comprimate într-o matriță mai mare în care se găsește deja un material de acoperire, pulbere sau granulat, după care se adaugă materialul solid deasupra sâmburelui și se efectuează comprimarea.

Comprimatele reprezintă o formă farmaceutică importantă iar calitatea lor se urmărește prin probe care se referă la caracteristici organoleptice (aspect, dimensiuni), uniformitatea masei, rezistența mecanică, dezagregarea etc).

Condiționarea comprimatelor. Condiționarea primară a comprimatelor poate fi colectivă sau individuală.

Condiționarea colectivă se realizează prin introducerea unui anumit număr de comprimate în recipiente de sticlă, plastic sau metal (aluminiu). Acestea pot fi: borcane, flacoane sau tuburi.

Dezideratul farmacopeei din alineatul conservare, "bine inchise", se realizează prin mai multe sisteme de închidere:

• capac filetat care se înșurubează pe deschiderea recipientului prevăzută de asemenea cu filet;
• aplicarea unui capac prin apăsare fie în interiorul deschiderii fie la exterior; închiderea se realizează datorită elasticității capacului;
• dopuri de material plastic pedunculate care prezintă prelungiri flexibile cu partea terminală sub formă de rozetă, servind la izolarea și imobilizarea comprimatelor în timpul manipulărilor.

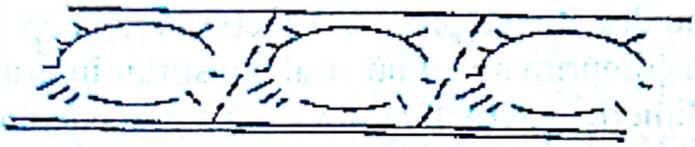
Scanned with OKEN Scanner

Comprimatele sensibile la umiditate se păstrează în prezența unor substanțe deshidratante care pot fi plasate în dopul recipientului sau în recipient.

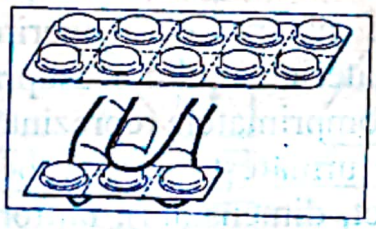
Condiționarea individuală a comprimatelor prezintă următoarele avantaje:

- evită frecarea și eroziunea în timpul stocării și transportului;
- administrarea este igienică;
- evită acțiunea factorilor externi la prelevarea dozelor.

Acest mod de condiționare se realizează în variantele prezentate în figura următoare:



La condiționarea în bandă, comprimatele sunt introduse între folii de celofan, material plastic sau aluminiu, fiecare comprimat având un ambalaj propriu. Blisterele sunt constituite dintr-o folie termoformată care prezintă godeuri în care sunt plasate comprimatele și o folie care le acoperă.



Aerosoli farmaceutici

Aerosolii sunt, din punct devedere fizic, dispersii coloidale de particule solide sau lichide într-un mediu de dispersie gazos.

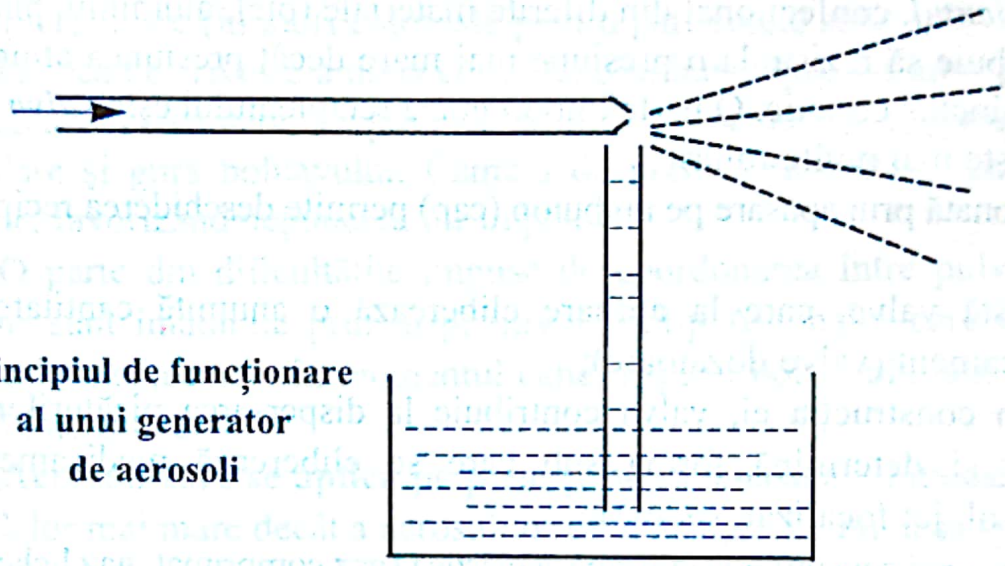
Aerosolii farmaceutici sunt constituiți din substanțe medicamentoase sub formă de particule solide sau lichide de dimensiuni coloidale, dispersate în aer. Ei se caracterizează prin gradul avansat de finețe a particulelor dispersate, omogenitate și stabilitate.

Metodele de preparare ale aerosolilor sunt dispersarea cu aer sau vapori sub presiune și dispersarea cu gaz propulsor (în sistem presurizat).

Scanned with OKEN Scanner

Aerosolizarea unor pulberi medicamentoase se poate realiza în sistem nepresurizat, prin inhalare cu dispozitive adecvate.

Prepararea aerosolilor prin dispersare cu aer sau vapori de apă se face în generatoare de aerosoli diferit construite dar care funcționează după același principiu care este schițat în figura de mai jos.



Principiul de funcționare al unui generator de aerosoli

Curentul de aer (sau vapori) este dirijat spre deschiderea unui tub capilar introdus în lichidul ce conține substanța medicamentoasă provocând o aspirare a lichidului și dispersarea acestuia în picături fine.

Generatoarele de aerosoli se găsesc în spitale de profil sau policlinici. Administrarea aerosolilor produși de aceste generatoare se face prin inhalare, acțiunea lor fiind dirijată la diferite nivele ale căilor respiratorii. Supravegherea de către un personal medical calificat este indispensabilă.

Prepararea aerosolilor prin dispersare cu gaz propulsor se face în dispozitive generatoare de aerosoli care servesc și pentru condiționarea medicamentului de aerosolizat. Aceste dispozitive poartă și numele de aerosoli, dar mai nou se folosește o altă denumire - **produse de aerosolizare presurizate**. Preparatele presurizate se impun tot mai mult în terapeutică, motiv pentru care le prezentăm separat.

Scanned with OKEN Scanner

Produse de aerosolizare presurizate

Un produs de aerosolizare presurizat (aerosol) este alcătuit din recipient, preparatul de aerosolizat şi propulsor.

Recipientul, confecţionat din diferite materiale (oţel, aluminiu, plastic, sticlă) trebuie să reziste la o presiune mai mare decât presiunea atmosferică. Este închis ermetic. O parte importantă a recipientului este ***valva*** care îndeplineşte mai multe roluri:

- acţionată prin apăsare pe un buton (cap) permite deschiderea recipientului;
- există valve, care la apăsare eliberează o anumită cantitate de medicament (valve dozatoare);
- prin construcţia ei, valva contribuie la dispersarea picăturilor de lichid şi determină forma sub care se eliberează medicamentul (aerosol, jet focalizat, spumă).

Propulsorul constituie faza gazoasă elastică (gaz comprimat, gaz lichefiat) care exercită asupra conţinutului o presiune mai mare decât cea atmosferică.

Când, prin intermediul valvei faza lichidă este pusă în legătură cu atmosfera exterioară ea se ridică şi este dispersată în aer sub acţiunea exercitată de propulsor (vezi figura de la pag. 124).

Medicamentul care se aerosolizează poate fi de tip soluţie, emulsie sau suspensie.

În sistem presurizat se condiţionează aerosoli de inhalaţie şi aerosoli care se aplică pe piele sau mucoase.

Aerosolii de inhalaţie sunt destinaţi administrării în partea inferioară a tractului respirator în vederea unei acţiuni locale sau sistemice.

Sunt prevăzuţi cu valve dozatoare care la fiecare apăsare eliberează o cantitate determinată de substanţă medicamentoasă (între 25 şi 100 µl) din conţinutul medicamentos existent în recipient.

Obişnuit, inhalarea este orală şi urmează reguli care trebuiesc riguros respectate de către bolnav. Eficienţa administrării depinde de:

Scanned with OKEN Scanner

- mărimea particulelor aerosolizate care trebuie să ajungă în partea inferioară a tractului respirator;
- poziția dispozitivului de aerosolizare înaintea gurii;
- coordonarea între pulverizare și inspir.

Mărimea particulelor este adusă la dimensiuni coloidale prin micronizare (în mori coloidale pentru particulele solide).

În ceea ce privește a doua condiție, o îmbunătățire s-a adus prin interpunerea unei camere de prelungire între piesa bucală a aerosolului de inhalare și gura bolnavului. Camera de prelungire uniformizează particulele, favorizând depunerea lor în plămâni.

O parte din dificultățile impuse de coordonarea între pulverizare și inspir sunt înlăturate prin dispozitivul de tip Autohaler care eliberează doza de medicament în momentul când inspirul bolnavului atinge o anumită intensitate.

Aerosoli care se aplică pe piele și pe mucoase au dimensiunea particulelor mai mare decât a aerosolilor de inhalație. Se numesc spray-uri și față de alte preparate aplicate topic, prezintă următoarele avantaje:

- administrarea directă și comodă a substanței medicamentoase la locul de tratat;
- se elimină contactul manual cu suprafața de tratat;
- produsul din flacon este izolat de factori externi ceea ce îi conferă o stabilitate crescută.

Preparatele de tip spray se aplică la nivelul cavității bucale pentru tratamentul afecțiunilor bucofaringiene, endonazal, în conductul auditiv (mai rar). Pe piele și endovaginal, aerosolii se aplică și sub formă de spume. Substanțele active aplicate sub formă de aerosoli au acțiune antiseptică, antimicotică, emolientă etc.

Aerosolizarea pulberilor medicamentoase în sistem nepresurizat

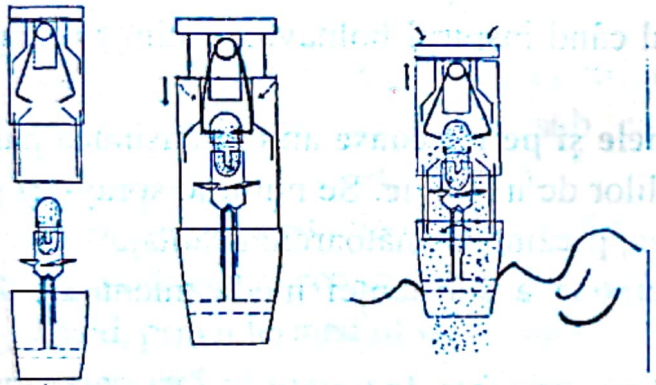
Pulberile aduse la un grad de finețe avansat (micronizate) sunt repartizate în doze unitare sub forma capsulelor operculate sau, mai nou, în rotadiscuri. Administrarea lor sub formă de aerosoli se face cu dispozitive de inhalare orală dintre care fac parte Spinhaler-ul și Rotahaler-ul.

Scanned with OKEN Scanner

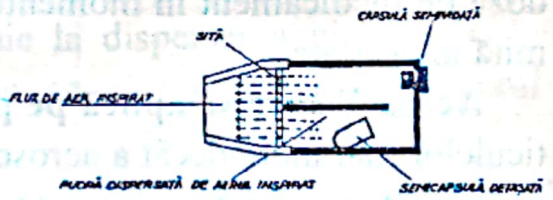
Dispozitivul Spinhaler este alcătuit dintr-un tub prevăzut cu un rotor în care bolnavul introduce o capsulă operculată (1). La apăsarea componentei mobile de la partea superioară a tubului are loc perforarea capsulei (2). Când bolnavul aspiră aerul prin tubul pe care îl fixează în gură (3) se pornește rotorul ale cărui vibrații dispersează pulberea în aerul inhalat prin perforațiile capsulei.

În *dispozitivul Rotahaler*, capsula este introdusă în capătul inhalatorului unde se separă cele două jumătăți. Pulberea cade într-o cameră de unde este aerosolizată și inhalată. Conținutul capsulei se inspiră ușor de către bolnav deoarece rezistența față de curentul de aer este mică.

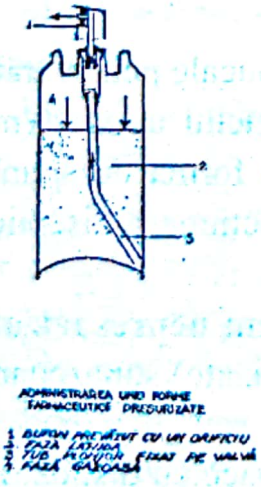
SPINHALER



1 2 3

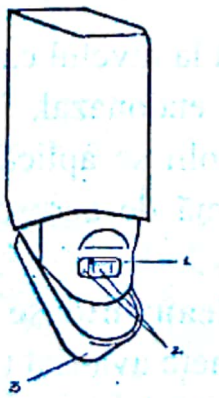


ROTAHALER



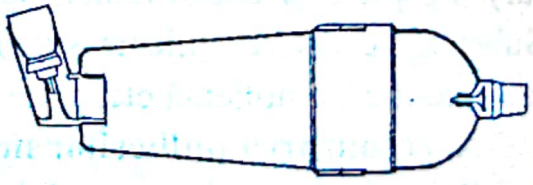
ADMINISTRAREA UNEI FORME FARMACEUTICE PREDOZATE

1. BUTON PREVĂZUT CU UN ORIFICIU
2. TUB LATERAL
3. TUB MOBIL FIXAT PE VALVĂ
4. FĂRĂ CAPSULĂ



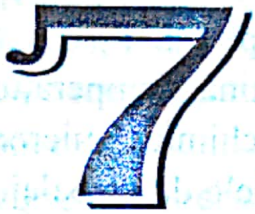
AUTOHALER

1. ORIFICIUL DE IEȘIRE A AEROSOLILOR
2. FANTĂ DE PĂTRUNDERE A AERULUI
3. CAMERĂ PREVĂZUTĂ CU ORIFICII



Aerosol de inhalare cu o cameră de prelungire

Scanned with OKEN Scanner



Conservarea și condiționarea medicamentelor

Conservarea

Conservarea medicamentelor se referă la preparatele farmaceutice dar și la substanțele medicamentoase și însumează totalitatea problemelor legate de:

- modificările pe care ar putea să le sufere în timp în urma acțiunii factorilor fizici, chimici sau biologici;
- măsurile care trebuie aplicate pentru păstrarea pe o anumită perioadă de timp a proprietăților și caracteristicilor neschimbate ale acestora.

Se poate considera stabil un medicament care controlat după diferite intervale de timp, corespunde condițiilor prevăzute de farmacopei sau norme interne (caractere organoleptice, puritate și conținut în principii active).

Factorii răspunzători de alterarea medicamentelor în timpul conservării pot fi interni și externi.

Factorii interni includ reacțiile care se petrec între diverse principii active, asociate într-o formă farmaceutică, precum și reacțiile dintre substanțele active și diverșii excipienți.

Factorii externi sunt lumina, temperatura, aerul atmosferic datorită umidității și compoziției sale chimice, microorganismele și alți agenți biologici, recipientele și materialele de ambalaj.

Modificările care se petrec în medicamente sub acțiunea acestor factori sunt organoleptice, fizice, chimice și biologice.

- modificări organoleptice sunt schimbarea culorii, mirosului, gustului, consistenței precum și apariția precipitatelor în formele lichide;
- modificări fizice sunt fluidificarea, întărirea, efloreșcența, higroscopicitatea, schimbarea gradului de dispersie etc;
- modificări chimice sunt reacții de oxidare, reducere, hidroliză, racemizare, polimerizare;
- modificările biologice se petrec ca urmare a contaminării preparatelor cu microorganisme (bacterii, ciuperci, alge).

Eventualii produși de descompunere ai substanțelor medicamentoase sau auxiliare, uneori cu toxicitate mărită, pot fi depistați prin reacții de puritate. Modificările chimice ale substanțelor active duc la scăderea conținutului acestora sub limita admisă de farmacopee (se controlează prin dozare).

Farmacopeea prevede condiții generale de conservare pentru preparate farmaceutice în monografiile generale ale acestora și condiții speciale pentru substanțe, produse vegetale și preparate farmaceutice, în monografiile lor individuale (alineatul **Conservare**).

Recipientele în care sunt condiționate substanțe, produse vegetale sau preparate farmaceutice au un rol esențial în buna conservare. După caz, în farmacopee se indică „recipiente bine închise", care protejează conținutul de

Scanned with OKEN Scanner

mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide sau lichide, în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare și transport, și „recipiente închise etanș", care protejează conținutul de mediul extern prin evitarea contaminării cu produse solide, lichide, vapori, gaze sau microorganisme și împiedică pierderea apei de cristalizare sau evaporarea solvenților, în condiții corespunzătoare de conservare, manipulare și transport.

In unele monografii este prevăzută temperatura de conservare sau sunt folosite expresii (rece, loc răcoros, temperatura camerei, cald) care corespund unor anumite intervale de temperatură.

Alte expresii din farmacopee care sunt legate de conservare:

- „ferit de lumină" = recipientele trebuie să fie din sticlă de culoare brun închis sau din alte materiale care nu permit trecerea luminii;
- „ferit de umiditate" = păstrarea medicamentelor în recipiente închise etanș sau în recipiente bine închise și în prezența unei substanțe deshidratante, având grijă ca aceasta să nu vină în contact direct cu produsul respectiv;
- „se prepară la nevoie" sau „se prepară în cantități mici" = preparatul respectiv are un timp de conservare redus.

Conservanții antimicrobieni se adaugă unor preparate farmaceutice sterile cu scopul evitării eventualei contaminări microbiene a acestora pe perioada folosirii lor sau a unor preparate farmaceutice nesterile, în scopul reducerii încărcăturii microbiene a acestora.

Criteriile unei bune conservări trebuie îndeplinite nu numai până în momentul probabil al prescrierii lui de către medic și al aplicării de către pacient ci într-un interval stabilit de timp (perioada de valabilitate). Un medicament este considerat practic stabil dacă, păstrat în condiții corespunzătoare, își menține neschimbate caracteristicile înscrise în monografia respectivă, pe o perioadă de timp stabilită, numită *perioadă de valabilitate*.

La medicamentele elaborate în farmacii, pe eticheta recipientului trebuie înscrisă data preparării. Perioada de valabilitate este de: 7-10 zile pentru medicamentele magistrale și 4-6 luni pentru medicamentele oficinale.

Scanned with OKEN Scanner

In cazul medicamentelor industriale, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă perioada de valabilitate (data de fabricație și data de expirare). Dacă data de expirare nu este prevăzută, se înțelege că medicamentul respectiv are o valabilitate de cinci ani. Producătorul trebuie să garanteze calitatea medicamentelor în cadrul perioadei de valabilitate.

Personalul de specialitate are obligația de a păstra medicamentele în condițiile prevăzute, de a urmări perioada de valabilitate a acestora și de a observa eventualele modificări ale caracteristicilor organoleptice care vor atrage după ele scoaterea din consum a produselor respective.

La eliberarea medicamentelor realizate în industrie sau preparate în farmacie, farmacistul trebuie să atragă atenția pacienților asupra condițiilor de păstrare și asupra perioadei de valabilitate a acestora.

Condiționarea

Condiționarea medicamentelor include condiționarea primară și condiționarea secundară sau ambalarea.

Condiționarea primară

Are loc imediat după preparare și constă în introducerea formei farmaceutice într-un recipient adecvat. Condiționarea are rol de protecție, funcțional precum și de identificare și informare.

■ ***Rolul de protecție*** a medicamentului se exercită până în momentul utilizării. Recipientul este elementul esențial al protecției deoarece vine în contact cu medicamentul. În aliniatul **Conservare** din monografiile oficializate sunt prevăzute tipuri de recipiente care asigură buna conservare a preparatelor farmaceutice, cum sunt:

- *recipiente bine închise* care pot fi:
  - ♦ sticle cu dop pentru preparate lichide;
  - ♦ flacoane din sticlă sau plastomer prevăzute cu capace pentru pulberi granulate, capsule, comprimate;

Scanned with OKEN Scanner

♦ tuburi metalice sau din plastomer pentru unguente;

• *recipiente bine închise prevăzute cu sisteme de picurare* pentru picăturile administrate în nas şi ureche, iar cele sterile, pentru picăturile oftalmice;

• *recipiente închise etanş* sunt:

♦ fiole şi flacoane din sticlă de capacitate mică pentru preparate injectabile;

♦ flacoane din sticlă sau plastomer, de volum mare, pentru preparate perfuzabile.

Recipientele asigură protecţia medicamentului faţă de:

• factori mecanici: şoc, vibraţii, comprimare, abraziune;

• factori de mediu: umiditate, presiune, temperatură, lumină, constituenţi ai aerului;

• factori biologici: contaminarea cu microorganisme;

• factori chimici: interacţiuni între substanţele medicamentoase şi componenţi ai recipientului.

In acest scop, materialele din care se confecţionează recipientele îndeplinesc o serie de condiţii cum sunt: rezistenţă fizică, impermeabilitate pentru substanţele medicamentoase, bună capacitate de izolare faţă de factorii de mediu, inerţie faţă de conţinut şi inocuitate.

Principalele materiale utilizate pentru condiţionarea primară sunt sticla, plastomerii, metalele.

Sticla este materialul de condiţionare folosit pentru toate formele dozate începând cu pulberile în vrac şi sfârşind cu preparatele de uz parenteral. Este admisă la condiţionarea tuturor medicamentelor. Recipientele de sticlă prezintă ca dezavantaje fragilitatea şi greutatea (cu implicaţii în cheltuieli de transport).

Plastomerii sunt disponibili într-o gamă largă şi se adaptează multor forme de condiţionare: flacoane, tuburi, seringi, cutii. Au un aspect plăcut, nu prezintă fragilitate, greutatea şi volumul sunt reduse. Ca dezavantaje se menţionează pierderea conţinutului prin pereţi, tendinţa de adsorbi anumite substanţe active, reacţii chimice cu diferite substanţe medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre metale, aluminiul este cel mai utilizat, în special sub formă de folii, dar şi recipiente care sunt uşoare, rezistente, impermeabile şi opace.

■ ***Rolul funcţional*** se referă la eficienţa şi siguranţa administrării. Ca exemplu sunt preparatele condiţionate în doze individuale. Un recipient cu o singură doză este astfel închis încât conţinutul său să nu poată fi scos fără distrugerea evidentă a sistemului de închidere, iar după deschidere conţinutul va fi utilizat imediat. Din această categorie fac parte: comprimate, supozitoare, injecţii, forme lichide pentru administrare orală condiţionate în plicuri sau fiole şi flacoane buvabile. Avantajele acestui sistem de condiţionare constau în evitarea erorilor de administrare, a contaminării produse de manipularea medicamentului şi a risipei.

■ ***Rolul de identificare şi informare*** se realizează prin etichetare.

Condiţionarea secundară

Sau ambalarea urmează condiţionării primare şi constă în protejarea recipientului cu forma farmaceutică printr-un înveliş extern (ambalaj) care este constituit în general din carton inscripţionat.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul medicamentului

Controlul riguros al preparatelor farmaceutice elaborate la nivelul farmaciei sau în industrie urmăreşte ca acestea, intrate în circulaţie, să aibă o certă valoare terapeutică, să le fie asigurată stabilitatea şi să fie bine acceptate de către de pacienţi.

In ţara noastră, controlul medicamentului este reglementat prin legislaţia farmaceutică în vigoare. Unele măsuri mai noi privind supravegherea calităţii medicamentului sunt prezentate în următoarele reglementări:

- Ordinul Ministerului Sănătăţii nr.1010/1992 care cuprinde: regulamentul pentru supravegherea calităţii medicamentelor şi a unor produse de uz uman, înfiinţarea Inspecţiei de farmacie în cadrul Direcţiei farmaceutice din Ministerul Sănătăţii şi regulile de bună practică farmaceutică;
- Hotărârea Guvernului României nr.382/1996 prin care sunt aprobate normele şi regulile în domeniul producerii, circulaţiei produselor farmaceutice precum şi controlul acestora;

Scanned with OKEN Scanner

• Ordinul Ministerului Sănătății nr.1988/1996 care specifică produsele farmaceutice și produsele de uz uman românești și de import care vor fi analizate de către I.C.S.M.C.F. - „Petre Ionescu - Stoian".

Controlul produselor farmaceutice se efectuează de către:

Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice (I.C.S.M.C.F.) care este forul superior de control al medicamentului aflat în circulație în țara noastră. În acest institut se analizează produsele farmaceutice românești până la obținerea de către producător a normelor de fabricație. După aceasta, controlul se efectuează în laboratoarele cu care sunt dotate obligatoriu unitățile de producție.

Laboratoarele interjudețene pentru controlul medicamentului care controlează preparatele farmaceutice elaborate în farmacii sau în laboratoarele de microproducție.

Laboratoarele proprii de control ale unităților de producție în care se efectuează controlul materiilor prime, interfazic și al produselor finite.

Masa de analiză din farmacie unde se efectuează reacții de identificare a substanțelor medicamentoase achiziționate.

Controlul în farmacie

Responsabilitatea farmacistului practician este diferită în funcție de felul medicamentelor pe care le eliberează, magistrale și oficinale pe de o parte, specialități pe de altă parte.

Medicamente magistrale și oficinale. Farmacistul are obligația să elaboreze medicamentul magistral conform prescripției medicale, iar pe cel oficinal conform formulării din farmacopee, respectând regulile de bună practică farmaceutică. Responsabilitatea lui se referă la natura, calitatea și uniformitatea dozării substanțelor medicamentoase din forma farmaceutică pe care o prepară. În acest scop, farmacistul trebuie să fie sigur de calitatea materilor prime (substanțe medicamentoase și auxiliare) în sensul ca acestea să corespundă exigențelor farmacopeii. Aprovizionarea

Scanned with OKEN Scanner

cu substanţe medicamentoase corespunzătoare este deosebit de importantă deoarece într-o farmacie obişnuită nu există condiţii pentru efectuarea tuturor determinărilor de calitate prevăzute de farmacopee.

Calitatea substanţelor medicamentoase poate fi afectată printr-o manipulare neatentă, etichetare greşită, păstrare necorespunzătoare. Pentru evitarea unor erori cu consecinţe tragice este foarte important ca farmacistul să controleze identitatea *substanţelor* achiziţionate la masa de analiză din farmacie unde se efectuează:

- controlul organoleptic cu scopul de a verifica aspectul, culoarea, mirosul şi gustul;
- reacţii de identificare simple;
- solubilitatea.

Formele farmaceutice realizate cu substanţe care corespund specificaţiilor din farmacopee trebuie să îndeplinească condiţiile prevăzute în monografia generală a formei farmaceutice respective.

Medicamente industriale (specialităţi). Farmacistul nu este răspunzător de compoziţia lor, în schimb are obligaţia de a respecta indicaţiile producătorului referitoare la stocarea lor pe tot parcursul perioadei de valabilitate. El trebuie să elibereze pacientului forma farmaceutică prescrisă, în dozajul corespunzător şi în forma de condiţionare intactă.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul în industria farmaceutică

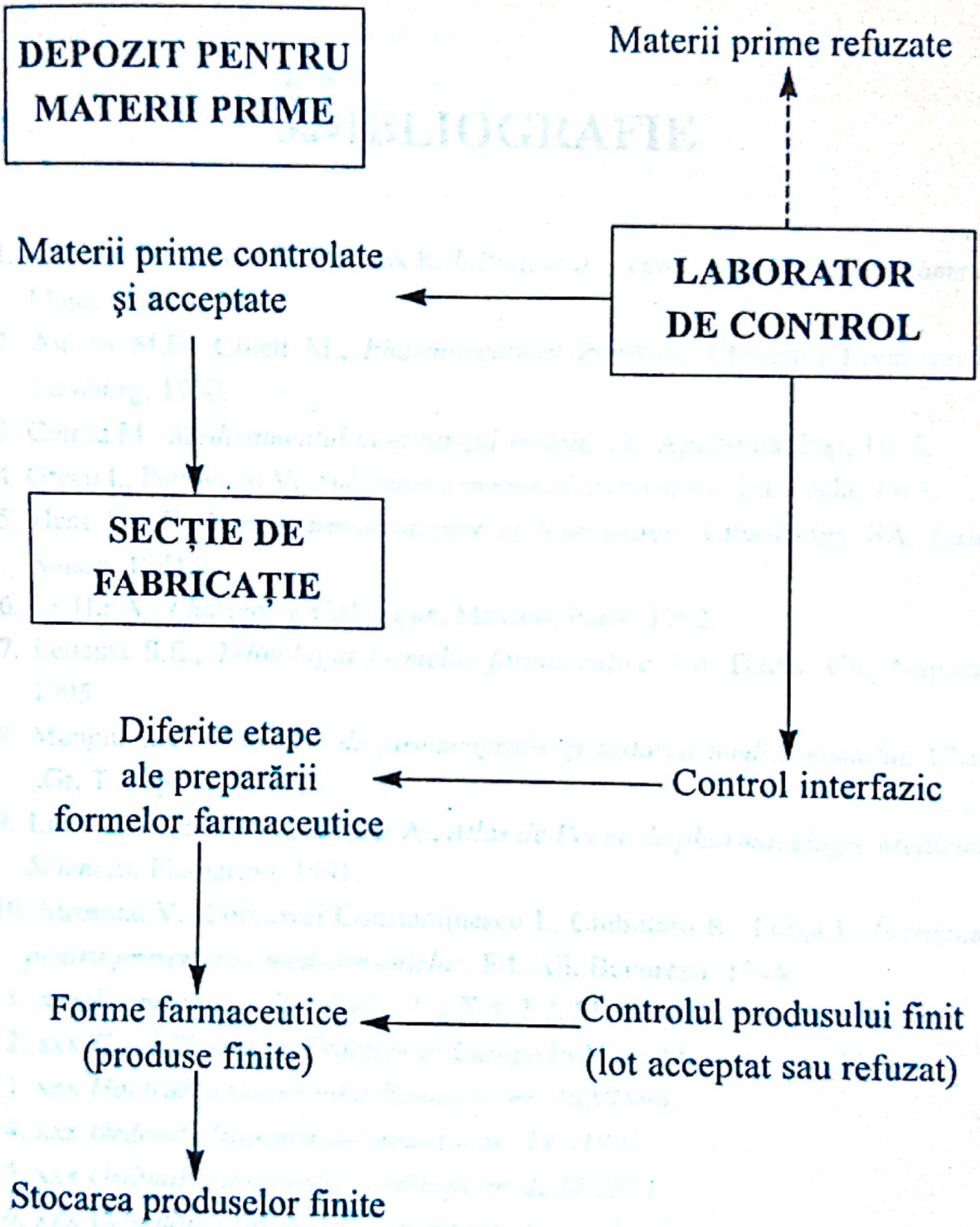
Realizarea industrială a unui medicament prezintă particularități care determină modul de control. Calitatea unui medicament industrial înglobează un șir de caracteristici care sintetizează tot fluxul tehnologic de la materii prime până la produsul finit (identitate, puritate, titru, stabilitate, uniformitate, inocuitate, eficacitate).

Producția de medicamente se realizează în șarje sau loturi. Pentru fiecare lot sunt întocmite fișe de fabricație care conțin indicații referitoare la:

- cantitățile de materii prime;
- etapele procesului de fabricație și condiționare cu specificarea parametrilor care trebuie respectați;
- controlul care trebuie efectuat pe tot parcursul procesului de fabricație, așa cum este prezentat în figura din pagina 135.

În scopul asigurării calității medicamentelor industriale, organisme abilitate naționale și/sau internaționale (OMS, FDA) au adoptat documente cu privire la sistemul de certificare a calității și de bună practică de fabricație. Prin HGR nr.382/1996 „se aprobă Regulile de Bună Practică de Fabricație (RBPF) a medicamentelor" prevăzute în Anexa 3 a acestei Hotărâri. Sunt astfel stabilite principiile și liniile directoare care asigură fabricarea medicamentelor astfel încât acestea să corespundă cerințelor de calitate, eficacitate și securitate. Acestea servesc ca referințe pentru autorizarea și fabricarea medicamentelor și pentru inspecția efectuată de autoritățile competente în fabricile de medicamente din România.

Scanned with OKEN Scanner



Schema organizării controlului medicamentului în industria farmaceutică

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Aiache J-M, Aiache S., Renoux R. *Initiation à la connaissance du mèdicament*, Masson, Paris, 1995.
2. Aulton M.E., Colett M., *Pharmaceutical Practice*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1990.
3. Cotrău M., *Medicamentul de-a lungul vremii*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1995.
4. Grecu I., Popoviciu V., *Substanţe farmaceutice auxiliare*, Ed. Facla, 1988.
5. Hess H., *Formes pharmaceutiques et leur usage*, Ciba-Geigy SA, Bale, Suisse, 1984.
6. Le Hir A., *Pharmacie Galenique*, Masson, Paris, 1992.
7. Leucuta S.E., *Tehnologia formelor farmaceutice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1995.
8. Mungiu O.C., *Elemente de farmacografie şi testarea medicamentului*, UMF „Gr. T. Popa" Iaşi, 1995
9. Lullman H., Mohr K., Ziegler A., *Atlas de Poche de pharmacologie Medicine Sciences*, Flamarion, 1991.
10. Stroescu V., Corciovei Constantinescu I., Ciubotaru R., Fulga I., *Îndreptar pentru prescrierea medicamentelor*, Ed. All, Bucureşti, 1994.
11. xxx *Farmacopeea Română*, ed. a X-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
12. xxx *Good Pharmacy Practice in Europe* în Viaţa Medicală, nr. 43, 1994.
13. xxx *Hotărârea Guvernului României nr. 382/1996.*
14. xxx *Ordinul Ministerului Sănătăţii nr. 149/1991.*
15. xxx *Ordinul Ministerului Sănătăţii nr. 2234/1994.*
16. xxx *Ordonanţă privind reglementarea regimului de producere, circulaţie şi comercializare a produselor farmaceutice,* în Monitorul Oficial al României, partea I, nr. 201/1995.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CUVÂNT INAINTE 3

JURĂMÂNTUL LUI HIPOCRATE (fragment) 5

1. MOMENTE DIN ISTORIA FARMACIEI 7

2. FARMACIA CA UNITATE SANITARĂ 9

3. MEDICAMENTUL 13

Noţiuni generale 13

Tipuri de medicamente, după modul de formulare 15

Medicamente industriale 15

Medicamente oficinale 18

Medicamente magistrale 19

Reglementări privind medicamentul 21

Legi şi ordine 21

Nomenclatorul de medicamente şi produse de uz uman 22

Farmacopeea 23

Prevederi generale 24

Monografii 25

Standarde, tabele 29

Eliberarea medicamentelor 30

4. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR 37

Căi de administrare a medicamentelor 37

Transformările medicamentelor în organism 45

Activitate, toxicitate, posologie 48

5. PREPARAREA MEDICAMENTELOR 51

Materii prime utilizate la prepararea medicamentelor 51

Operaţiile farmaceutice 57

Uscarea 57

Mărunţirea şi pulverizarea 62

Amestecarea 64

Scanned with OKEN Scanner

Dizolvarea 67
Filtrarea 70
Sterilizarea 71

6. FORME FARMACEUTICE 75
Soluţii 76
Emulsii 78
Suspensii 80
Siropuri 83
Preparate injectabile 85
Preparate perfuzabile 88
Picături pentru ochi 90
Picături pentru nas 92
Picături pentru ureche 94
Preparate obţinute prin extracţie:
soluţii extractive apoase, tincturi, extracte 95
Unguente 98
Supozitoare 102
Pulberi 107
Granulate 110
Capsule 113
Comprimate 116
Aerosoli 120

7. CONSERVAREA ŞI CONDIŢIONAREA MEDICAMENTELOR 125
Conservarea 125
Condiţionarea 128

8. CONTROLUL MEDICAMENTULUI 131
Controlul în farmacie 132
Controlul în industria farmaceutică 134

BIBLIOGRAFIE 137

Scanned with OKEN Scanner

LEGE

privind exercitarea profesiunii de farmacist, înființarea, organizarea şi funcționarea Colegiului Farmaciştilor din România

Parlamentul României adoptă prezenta lege

CAPITOLUL I

Exercitarea profesiunii de farmacist

Secțiunea 1

Dispoziții generale

Art. 1 - Exercitarea profesiunii de farmacist este un drept al oricărei persoane fizice, cetățean român, posesoare a diplomei de farmacist, eliberată de o instituție de învățământ universitar cu profil farmaceutic, acreditată, din România ori din străinătate, echivalentă potrivit legii. Exercitarea profesiunii de farmacist este avizată de Colegiul Farmaciştilor din România şi autorizată de Ministerul Sănătății.

Scanned with OKEN Scanner

Art. 2 - Profesiunea de farmacist are ca scop asigurarea sănătății publice, prin cercetarea, producerea, difuzarea şi eliberarea medicamentelor în condițiile de calitate prevăzute de Farmacopeea Română şi de alte standarde oficiale din țară şi din străinătate, aprobate de Ministerul Sănătății.

Art. 3 - (1) În exercitarea profesiunii, farmacistul trebuie să dovedească devotament, corectitudine, disponibilitate şi respect față de persoana care i se adresează pentru procurarea medicamentelor necesare.

(2) În activitatea de preparare şi de eliberare a medicamantelor, având deplina răspundere a acestora, farmacistul are drept de decizie.

(3) La absolvirea instituției de învățământ, farmacistul va depune următorul jurământ:

„În întreaga mea activitate voi da dovadă de o atitudine profund umană față de om şi colectivitate.

Voi respecta demnitatea şi personalitatea bolnavului, exercitând profesiunea cu conştiinciozitate, respectând normele de etică şi de deontologie farmaceutică.

Voi fi corect cu mine însumi şi cu confrații mei, cărora le voi cere colaborarea, şi nu voi refuza să le acord sprijinul când mi se va cere, în interesul bolnavului.

Nu voi accepta sub nici un motiv ca activitatea mea de farmacist să fie utilizată împotriva sănătății şi vieții omului.

Voi fi răbdător şi înțelegător față de cei care, datorită bolii, nu-mi acordă respectul cuvenit.

Jur, pe onoare, în mod solemn şi liber!"

(4) Profesiunea de farmacist este o profesiune liberală. Farmacistul nu este funcționar public.

Art. 4 - (1) Profesiunea de farmacist poate fi exercitată de către cel care îndeplineşte următoarele condiții:

a) este cetățean român, cu domiciliul în România;

b) este licențiat al unei insituții de învățământ universitar cu profil farmaceutic, în condițiile legii;

c) nu se găseşte în vreunul dintre cazurile de nedemnitate prevăzute de lege;

d) este apt, din punct de vedere medical, pentru exercitarea profesiunii.

Scanned with OKEN Scanner

(2) Profesiunea de farmacist poate fi exercitată în România şi de către farmaciştii cetăţeni străini, în condiţiile prevăzute de prezenta lege şi pe bază de reciprocitate, stabilite prin convenţii la care România este parte.

Secţiunea a 2-a
Incompatibilităţi şi interdicţii

Art. 5 - Nu poate exercita profesiunea de farmacist:
a) farmacistul care a fost condamnat definitiv prin hotărâre judecătorească, chiar dacă a fost reabilitat, pentru săvârşirea cu intenţie a unei infracţiuni contra umanităţii sau vieţii, în împrejurări legate de exercitarea profesiunii de farmacist;
b) farmacistul căruia i s-a aplicat pedeapsa interdicţiei de a exercita profesiunea, pe durata stabilită prin hotărâre judecătorească definitivă sau disciplinară.

Art. 6 - (1) Exercitarea profesiunii de farmacist este incompatibilă cu:
a) difuzarea şi comercializarea altor produse în afara celor înregistrate de Ministerul Sănătăţii;
b) profesiunea de medic;
c) oricare profesiune sau ocupaţie de natură a aduce atingere demnităţii profesiunii de farmacist sau bunelor moravuri.

(2) Profesiunea de farmacist nu poate fi exercitată de către o persoană, dacă s-a constatat că starea de sănătate a acesteia este necorespunzătoare, fiind atestată, ca atare, prin certificat medical eliberat de Comisia de expertiză medicală şi recuperare a capacităţii de muncă, potrivit legii.

Scanned with OKEN Scanner

Secţiunea a 3-a
Autorizarea de liberă practică a profesiunii de farmacist

Art. 7 - (1) Exercitarea profesiunii de farmacist se face pe baza autorizaţiei de liberă practică, eliberată de Ministerul Sănătăţii în termen de 30 de zile de la depunerea documentelor.

(2) Autorizaţia de liberă practică a profesiunii de farmacist se acordă pe baza următoarelor acte:

a) diplomă eliberată de o instituţie de învăţământ universitar cu profil farmaceutic, acreditată în condiţiile legii;

b) certificat de cazier judiciar;

c) certificat de sănătate;

d) avizul Colegiului Farmaciştilor din România.

Art. 8 - (1) Activităţile farmaceutice privind prepararea, eliberarea, controlul şi conservarea produselor şi substanţelor farmaceutice din farmacii şi laboratoare sunt conduse şi supravegheate de farmacişti. În farmaciile de spital, farmacistul eliberează medicamente numai pentru secţiile spitalului.

(2) În industria farmaceutică şi în depozitele de medicamente, farmacistul supraveghează procesele specifice de preparare, control, eliberare şi conservare a produselor şi substanţelor farmaceutice.

(3) În farmacii, eliberarea medicamentelor, pe bază de prescripţie medicală, se face numai sub supravegherea farmacistului.

Art. 9 - (1) Farmaciştii care au dreptul la pensie pentru munca depusă şi limită de vârstă, potrivit legii, pot fi menţinuţi, la cerere, în activitatea profesională, cu avizul Colegiului Farmaciştilor din România, până la vârsta de 60 de ani femeile şi de 65 de ani bărbaţii, cu excepţia celor care au doctoratul şi a căror activitate poate fi prelungită până la vârsta de 65 de ani femeile şi de 70 de ani bărbaţii.

Scanned with OKEN Scanner

(2) Farmaciştii care au depăşit vârstele prevăzute la alin. (1) pot profesa şi în continuare, la cerere, cu autorizaţie de liberă practică acordată anual, în condiţiile art. 7 din prezenta lege, numai în sectorul privat.

Art. 10 - Controlul şi supravegherea exercitării profesiunii de farmacist se realizează de către Colegiul Farmaciştilor din România şi de către Ministerul Sănătăţii, în condiţiile legii.

CAPITOLUL II

Înfiinţarea, organizarea şi funcţionarea Colegiului Farmaciştilor din România

Art. 11 - (1) Colegiul Farmaciştilor din România se înfiinţează ca organizaţie profesională, neguvernamentală, cu personalitate juridică, apolitică şi fără scop patrimonial, care reprezintă interesele profesiunii de farmacist, asigură propăşirea şi păstrarea prestigiului acestei profesiuni în cadrul vieţii sociale.

(2) Colegiul Farmaciştilor din România are autonomie instituţională şi îşi exercită atribuţiile fără posibilitatea vreunei imixtiuni.

(3) Colegiul Farmaciştilor din România cuprinde toţi farmaciştii, cetăţeni români, domiciliaţi în România, autorizaţi să practice profesiunea de farmacist. Farmaciştii care, la data intrării în vigoare a prezentei legi, sunt autorizaţi şi îşi desfăşoară activitatea în unităţi ale Ministerului Sănătăţii sau ale altor ministere cu reţea sanitară şi farmaceutică proprie, precum şi în sectorul privat, sunt membri ai Colegiului Farmaciştilor din România de la această dată.

(4) Sediul central al Colegiului Farmaciştilor din România este în municipiul Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

Secțiunea a 2-a
Atribuțiile Colegiului Farmaciştilor din România

Art. 12 - Colegiul Farmaciştilor din România are următoarele atribuții:
a) apără demnitatea şi promovează drepturile şi interesele membrilor săi; apără onoarea, libertatea şi independența profesională a farmacistului în exercitarea profesiunii; asigură respectarea de către farmacişti a obligațiilor ce le revin;
b) elaborează, adoptă şi supraveghează aplicarea statutului propriu şi a Codului de deontologie farmaceutică;
c) avizează eliberarea autorizației de liberă practică;
d) susține activitatea şi dezvoltarea cercetării ştiințifice farmaceutice şi poate organiza manifestări ştiințifice;
e) reprezintă pe mebrii săi în relațiile cu instituțiile, cu asociațiile ştiințifice şi cu sindicatele;
f) colaborează cu Ministerul Sănătății la formarea, specializarea şi perfecționarea pregătirii profesionale a farmaciştilor;
g) elaborează, în colaborare cu Ministerul Sănătății, metodologia de acordare a gradului profesional şi tematica de concurs;
h) propune şi stabileşte, împreună cu Ministerul Sănătății, principiile privind teritorializarea şi înființarea de noi farmacii, laboratoare şi depozite farmaceutice;
i) acordă burse pentru specializarea în ştiințele farmaceutice;
j) informează pe membrii săi asupra noutăților ştiințifice şi organizează, în acest scop, un centru de informare şi publicații profesionale;
k) judecă abaterile de la normele de etică profesională şi de deontologie farmaceutică;
l) înființează şi sprijină instituțiile şi acțiunile de prevedere şi asistență medico-socială pentru farmacişti şi familiile lor;
m) colaborează cu organizații similare din alte țări.

Scanned with OKEN Scanner

Secțiunea a 3-a
Membrii Colegiului Farmaciştilor din România. Drepturi şi obligații

Art. 13 - (1) Membrii Colegiului Farmaciştilor din România sunt înscrişi într-un registru, care se publică periodic.

(2) Farmaciştii pensionari, la data intrării în vigoare a prezentei legi, se pot înscrie în Colegiul Farmaciştilor din România.

Art. 14 - Membrii Colegiului Farmaciştilor din România sun obligați:
a) să respecte reglementările în vigoare referitoare la exercitarea profesiunii de farmacist;
b) să respecte şi să aplice regulile de bună practică farmaceutică;
c) să acorde cu promptitudine asistență farmaceutică de urgență, ca o îndatorire fundamentală, profesională şi civică;
d) să nu prejudicieze interesle bolnavului;
e) să respecte Statutul Colegiului Farmaciştilor din România;
f) să se preocupe de perfecționarea calificării profesionale;
g) să păstreze secretul profesiunii de farmacist, potrivit legii.

Art. 15 - Veniturile Colegiului Farmaciştilor din România se constituie din:
a) taxa de înscriere, cotizațiile lunare ale membrilor, alte fonduri rezultate din manifestări culturale şi ştiințifice;
b) donații, legate, sponsorizări şi drepturi editoriale, în condițiile legii;
c) alte surse.

Art. 16 - Fondurile băneşti pot fi utilizate pentru: cheltuieli de administrație; salarizarea personalului; procurarea de mijloace fixe, de material gospodăresc; finanțarea cheltuielilor organizatorice; perfecționarea pregătirii profesionale; acordarea de burse, prin concurs, farmaciştilor; întrajutorarea farmaciştilor cu venituri mici şi a familiilor acestora; crearea de instituții cu scop filantropic şi ştiințific şi altele, care se stabilesc de către Consiliul național al Colegiului Farmaciştilor din România.

Scanned with OKEN Scanner

Secţiunea a 4-a
Organizare şi funcţionare

Art. 17 - Colegiul Farmaciştilor din România este organizat la nivel naţional şi judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti.

Art. 18 - Forurile de conducere ale Colegiului Farmaciştilor din România, la nivel judeţean sau al municipiului Bucureşti, sunt: adunarea generală, consiliul judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, şi comitetul director.

Art. 19 - Colegiul Farmaciştilor din România va colabora cu Ministerul Sănătăţii în elaborarea actelor normative specifice.

Art. 20 - (1) Contractul individual de muncă al persoanei care exercită o funcţie de conducere în comitetul director al consiliului judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, şi în Consiliul naţional al Colegiului Farmaciştilor din România se suspendă, la cererea persoanei în cauză, pe perioada cât îndeplineşte funcţia respectivă, cu menţinerea locului de muncă.

(2) Persoana aflată într-o situaţie prevăzută la alin. (1) beneficiază de vechime în muncă, perioada respectivă fiind astfel considerată.

Art. 21 - (1) Pentru primele alegeri, consiliul judeţean sau al municipiului Bucureşti, după caz, are un număr de membri proporţional cu numărul farmaciştilor înscrişi în evidenţă, aleşi de adunarea generală, după cum urmează:

- până la 100 de farmacişti înscrişi în registru.....7 membri
- între 101 şi 500 de farmacişti înscrişi în registru.....11 membri
- între 501 şi 1.000 de farmacişti înscrişi în registru.....13 membri
- între 1.001 şi 2.000 de farmacişti înscrişi în registru.....19 membri
- peste 2.000 de farmacişti înscrişi în registru.....21 membri

Scanned with OKEN Scanner

(2) Consiliul judeţean sau al municipiului Bucureşti, după caz, are un număr de 3-11 membri supleanţi, aleşi de adunarea generală.

Art. 22 - (1) Consiliul judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, va alege dintre membrii săi un comitet director format din preşedinte, trei vicepreşedinţi şi un secretar.

(2) Funcţiile de preşedinte, vicepreşedinte şi secretar sunt incompatibile cu:

a) funcţia corespunzătoare dintr-un sindicat profesional;

b) funcţia de director şi de director adjunct al unei societăţi comerciale farmaceutice înfiinţate prin Hotărârea Guvernului nr. 15/1991 privind înfiinţarea societăţilor comerciale farmaceutice - S.A.;

c) funcţia de conducere în structura Ministerului Sănătăţii (ministru, secretar de stat, şef de departament, director general, director general adjunct, director şi director adjunct).

Art. 23 - (1) Membrii consiliului judeţean, respectiv al consiliului municipiului Bucureşti, titulari şi supleanţi, sunt aleşi pe o perioadă de maximum 2 ani.

(2) Alegerea membrilor se va face prin vot secret, cu majoritate simplă, prin participarea a minimum jumătate plus unul din numărul total al farmaciştilor înscrişi. Dacă nu se va realiza proporţia de jumătate plus unul din numărul total al farmaciştilor, pentru alegerea conducerii consiliului judeţean sau al municipiului Bucureşti se vor organiza, după două săptămâni, alte alegeri, în prezenţa majorităţii simple din numărul membrilor prezenţi.

Art. 24 - (1) Consiliul judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, se întruneşte la convocarea preşedintelui, în şedinţe ordinare, la intervale de două luni. În mod excepţional, la solicitarea unei treimi din numărul membrilor săi, consiliul judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, poate fi convocat în şedinţe extraordinare.

(2) Deciziile consiliului judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, se adoptă cu votul a jumătate plus unul din numărul total al membrilor.

Scanned with OKEN Scanner

Art. 25 - (1) Consiliul județean, respectiv al municipiului București, exercită atribuțiile prevăzute de lege, date în componența sa, la nivelul județului sau al municipiului București, prin regulamentul de funcționare adoptat de adunarea generală a Colegiului Farmaciștilor din România.

(2) În vederea exercitării atribuțiilor, consiliul județean, respectiv al municipiului București, își desfășoară activitatea în comisii, alese de adunarea generală respectivă, pe domenii de activitate sau pe specialități farmaceutice, în conformitate cu regulamantul de funcționare, adoptat de adunarea generală a Colegiului Farmaciștilor din România.

Art. 26 - Conducerea Colegiului Farmaciștilor din România, la nivel național, se exercită de către:

a) adunarea generală;

b) consiliul național;

c) comitetul director.

Art. 27 - (1) Adunarea generală a Colegiului Farmaciștilor din România este alcătuită din reprezentanții aleși de adunarea generală din fiecare județ și din municipiul București, prin vot direct și secret. Norma de reprezentare este de 1 la 50.

(2) Adunarea generală a Colegiului Farmaciștilor din România se întrunește anual.

Art. 28 - Adunarea generală adoptă Codul de deontologie farmaceutică și Regulamentul de organizare și funcționare a Colegiului Farmaciștilor din România, în prezența a cel puțin jumătate plus unul din numărul reprezentanților aleși.

Art. 29 - Colegiul Farmaciștilor din România, între sesiunile adunării generale este condus de consiliul național.

Art. 30 - (1) Consiliul național al Colegiului Farmaciștilor din România este alcătuit din câte un reprezentant al fiecărui județ, trei reprezentanți ai municipiului București și câte un reprezentant al farma-

Scanned with OKEN Scanner

cişti1or din fiecare minister care are reţea sanitară proprie. În afară de aceştia, Consiliul naţional al Colegiului Farmaciştilor din România poate fi asistat, cu rol consultativ, de câte un reprezentant al Academiei de Ştiinţe Medicale, al Ministerului Sănătăţii, al Ministerului Muncii şi Protecţiei Sociale şi al Ministerului Justiţiei.

(2) Pentru constituirea Consiliului naţional al Colegiului Farmaciştilor din România este necesară prezenţa a cel puţin jumătate plus unul din numărul reprezentanţilor stabiliţi la alin. (1).

Art. 31. - Deciziile Consiliului naţional al Colegiului Farmaciştilor din România sunt adoptate prin votul a cel puţin jumătate plus unul din numărul total al membrilor.

Art. 32. - Atribuţiile Consiliului naţional al Colegiului Farmaciştilor din România sunt:

a) elaborează Codul de deontologie farmaceutică, statutul, precum şi Regulamentul de organizare şi funcţionare a Colegiului Farmaciştilor din România, în termen de 6 luni de la constituirea consiliului naţional;

b) fixează cotizaţia care trebuie plătită de către fiecare farmacist consiliului judeţean sau al municipiului Bucureşti, după caz, stabilind cota-parte din această cotizaţie, care trebuie virată către consiliul naţional;

c) gestionează bunurile Colegiului Farmaciştilor din România şi poate să creeze şi să subvenţioneze acţiuni interesând profesiunea farmaceutică, acţiuni de întrajutorare sau de sponsorizare;

d) controlează gestiunea consiliului judeţean, respectiv al municipiului Bucureşti, care trebuie să-i informeze cu privire la toate acţiunile financiare;

e) soluţionează, în termen de 30 de zile de la înregistrare, ca instanţă superioară, contestaţiile formulate împotriva deciziilor date de consiliile judeţene, respectiv al municipiului Bucureşti, în conformitate cu regulamentele proprii.

Scanned with OKEN Scanner

Art. 33. - În cadrul Consiliului național al Colegiului Farmaciștilor din România funcționează mai multe comisii, ale căror număr și competențe sunt stabilite de către acesta prin regulamentele proprii.

Art. 34. - (1) Comitetul director al Colegiului Farmaciștilor din România asigură activitatea permanentă a acestuia, în conformitate cu legea și cu regulamentele proprii.

(2) Comitetul director este alcătuit dintr-un președinte, trei vicepreședinți și un secretar general, aleși de consiliul național.

Secțiunea a 5-a
Proceduri și sancțiuni

Art. 35. - Colegiul Farmaciștilor din România soluționează litigiile și abaterile deontologice ale farmaciștilor.

Art. 36. - (1) Membrii Colegiului Farmaciștilor din România, care încalcă jurământul, legile și regulamentele specificce privind exercitarea profesiunii de farmacist și care nu respectă Codul de deontologie farmaceutică, răspund disciplinar, în funcție de gravitatea abaterii, și sunt pasibili de una dintre următoarele sancțiuni:

a) mustrare;
b) avertisment;
c) vot de blam;
d) suspendarea temporară, pe un interval de 6-12 luni, a calității de membru al Colegiului Farmaciștilor din România;
e) retragerea calității de membru al Colegiului Farmaciștilor din România.

(2) Sancțiunile prevăzute la alin. (1) lit a) - c) se aplică de către consiliul județean, respectiv al municipiului București, pentru membrii lor.

(3) Sancțiunile prevăzute la alin. (1) lit. d) și e) se aplică de către Consiliul național al Colegiului Farmaciștilor din România.

Scanned with OKEN Scanner

(4) Concluziile anchetei şi sancţiunile aplicate se comunică în termen de 24 de ore, în mod obligatoriu, Ministerului Sănătăţii şi persoanei juridice cu care farmacistul sancţionat a încheiat contractul individual de muncă şi care decid, după caz, pe baza acestora, cu privire la avizul de liberă practică a profesiunii de farmacist, precum şi cu privire la contractul individual de muncă.

Art. 37 - (1) Împotriva sancţiunilor prevăzute la art. 36 alin. (1) lit. a) - c) se poate introduce contestaţie la comisia deontologică competentă, în termen de 30 de zile de la comunicarea sancţiunii.

(2) Împotriva sancţiunilor prevăzute la art. 36 alin. (1) lit. d) şi e) se poate introduce contestaţie la judecătoria în raza căreia îşi desfăşoară activitatea farmacistul sancţionat, în termen de 30 de zile de la comunicarea sancţiunii.

Art. 38 - Răspunderea disciplinară a membrilor Colegiului Farmaciştilor din România, potrivit prezentei legi, nu exclude răspunderea penală, contravenţională, civilă sau materială, conform legii.

Art. 39 - După un interval de 6 luni de la emiterea deciziei de suspendare a autorizaţiei de liberă practică farmaceutică, farmacistul în cauză poate cere reexaminarea deciziei. În caz de respingere, o nouă cerere nu poate fi făcută decât după 6 luni.

Art. 40 - Practicarea profesiunii de farmacist de către o persoană care nu are această calitate constituie infracţiune şi se pedepseşte conform legii penale.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

Dispoziții finale și tranzitorii

Art. 41 - Ministerul Sănătății are obligația de a pune la dispoziția comisiilor electorale desemnate pentru organizarea Colegiului Farmaciştilor din România evidența nominală a farmaciştilor din România, conform anexei la prezenta lege, în termen de 30 de zile de la publicarea acesteia în Monitorul Oficial al României.

Art. 42 - (1) Până la alegerea primului consiliu județean al Colegiului Farmaciştilor din România, respectiv al municipiului Bucureşti, cererile de înscriere în colegiu se depun la comisiile electrorale respective, urmând ca, în termen de 6 luni de la aceeaşi dată, Ministerul Sănătății să elibereze autorizația de liberă practică farmaceutică.

(2) Primele alegeri vor fi organizate de comisiile electorale desemnate, în care societățile comerciale farmaceutice teriotoriale şi ale municipiului Bucureşti, pe de o parte, şi filialele județene ale sindicatelor farmaceutice, existente la data intrării în vigoare a prezentei legi, pe de altă parte, au un număr egal de reprezentanți. Comisiile electorale sunt alcătuite din şase membri.

(3) La nivelul țării se va organiza o comisie electorală centrală, în care Ministerul Sănătății va avea trei reprezentanți, sindicatele farmaciştilor, în ansamblul lor, trei reprezentanţi şi ministerele cu rețea sanitară proprie, câte un reprezentant. Activitatea acestei comisii constă în validarea alegerilor județene şi în organizarea alegerilor pe țară; activitatea ei încetează o dată cu constituirea legală a primei adunări generale a Colegiului Farmaciştilor din România.

Art. 43 - Anexa face parte integrantă din prezenta lege.

Art. 44 - Prezenta lege intră în vigoare în termen de 30 de zile de la publicarea ei în Monitorul Oficial al României.

Art. 45 - Pe data intrării în vigoare a prezentei legi se abrogă orice dispoziții contrare.

Scanned with OKEN Scanner

Această lege a fost adoptată de Camera Deputaților
în ședința din 14 aprilie 1997, cu respectarea prevederilor
art. 74 alin. (1) din Constituția României.

p. Președintele Camerei Deputaților
Andrei Ioan CHILIMAN

Această lege a fost adoptată de Senat în ședința din 18 aprilie 1997,
cu respectarea prevederilor art. 74 alin. (1) din Constituția României.

p. Președintele Senatului
MIRCEA IONESCU-QUINTUS

București, 9 mai 1997.
Nr. 81

ANEXĂ

Numele și prenumele farmacistului.....

Data nașterii.....

Specialitatea și gradul profesional.....

Titlul științific.....

Promoția.....

Locul de muncă.....

Adresa și numărul de telefon.....

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PERIOADA RELIGIOASĂ

SEC. X î.e.n.

EGIPT — **PAPIRUSUL EBERS**

MESOPOTAMIA — **TĂBLIȚELE DE LUT**

CHINA — **LI SHE CEN**

INDIA — **VEDELE**

PERIOADA FILOSOFICĂ

SEC. X e.n.

GRECIA

APOLLO
ASCLEPIOS
HYGEEA
PANACEEA

DIOSCORIDE

ROMA

PERIOADA EXPERIMENTALĂ

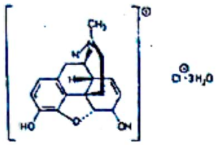
SEC. XVII

- **Medicina, farmacia și alchimia califatelor** sec. VIII-XII
- **Școala din Salerno** sec. IX-XIII
- **Primele farmacii** sec. XII-XIII
- **Farmacia mănăstirească**
- **Alchimia** sec. XIII-XIV
- **Iatrochimia (Paracelsus)**
- **Farmaciști experimentatori** sec. XV-XVIII

Scanned with OKEN Scanner

PERIOADA ȘTIINȚIFICĂ

SEC. XVIII - XIX



Linné
Lavoisier
Scheele

Hahnemann

Sertürner
Pelletier
Caventou
Nativelle

Berzelius
Liebig
Dumas
Kékulé

Pasteur
soții Curie

SEC. XX

Insulina
- Banting
- Paulescu

Aspirina
- Dreser

Chimioterapie
- Ehrlich

Antibiotice
- Fleming

Tuberculostatice
Psihotrope

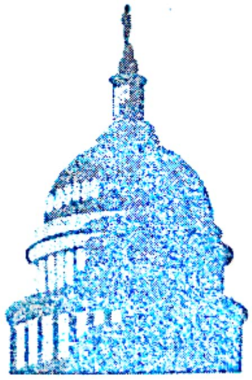
Dezvoltarea tehnologiei farmaceutice în deceniile

⑤ ⑥ ⑦ ⑧

Biofarmacie

Farmaco-cinetica

Imunologia
Biologia moleculară

Impactul tehnologiei farmaceutice cu:

Aplicarea principiilor fizico-chimice în tehnologia formelor farmaceutice clasice